

THESIS

GIESSEN

1966

Aus der Neuropsychiatrischen Klinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. A. DERWORT

Das extrapyramidale Syndrom unter neuroleptischer Behandlung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Gerd Overbeck
aus Herborn/Dill

Gießen 1966

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR ROAD
PALO ALTO, CALIFORNIA

Aus der Neuropsychiatrischen Klinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. A. DERWORT

Das extrapyramidale Syndrom unter neuroleptischer Behandlung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Gerd Overbeck
aus Herborn/Dill

Gießen 1966

Dekan: Professor Dr. H.W. Pia

Referent: Professor Dr. A. Derwort

Korreferent: Professor Dr. H.W. Pia

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Juli 1967

Meinen Eltern, meinem Großvater und meiner Braut
gewidmet

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

- I. E i n l e i t u n g
- II. U n t e r s u c h u n g s m e t h o d i k
 - 1. Erfassung der Patienten mit extrapyramidalen (e.p.) Symptomen
 - 2. Angaben zur statistischen Berechnung
 - 3. Zusammenstellung der wichtigsten Gesichtspunkte der Untersuchung
- III. E x t r a p y r a m i d a l e S y m p t o m e
 - 1. das DDS
 - 2. die Akathisie
 - 3. das Parkinsonoid
- IV. E p i l e p t i s c h e A n f ä l l e u n t e r n e u r o l e p t i s c h e r B e h a n d l u n g
- V. B e z i e h u n g e n z w i s c h e n e . p . S y m p t o m a t i k u n d M e d i k a t i o n
 - 1. beim DDS
 - 2. bei der Akathisie
 - 3. beim Parkinsonoid
 - 4. zeitlicher Zusammenhang der e.p. Symptome
 - 5. Unterschiede bei den verschiedenen Medikationen und Präparaten
- VI. B e h a n d l u n g u n d P r o p h y l a x e d e r e . p . S y m p t o m e
 - 1. beim DDS
 - 2. bei der Akathisie
 - 3. beim Parkinsonoid
- VII. D i e d i s p o s i t i o n e l l e n F a k t o r e n b e i m e . p . S y n d r o m
 - 1. Organische Hirnerkrankungen
 - 2. Andere körperliche Erkrankungen (Kontraindikationen)
 - 3. Konstitution
 - 4. Geschlecht
 - 5. Alter
 - 6. Ausgangslage

VIII. Zusammenhang zwischen e.p. Symptomatik und psychotischen Veränderungen

1. Allgemeine Beziehungen zwischen Psychose und e.p. Motorik
2. Zeitliches Zusammentreffen von psychotischen Veränderungen und e.p. Symptomatik
3. Antiparkinsonmittel und antipsychotischer Effekt

IX. Bedeutung der e.p. Symptome in der neuroleptischen Therapie

(Zusammenfassung und Diskussion)

1. das medikamentös ausgelöste e.p. Symptom
2. der antipsychotische Effekt der Neuroleptika
3. Beziehungen zwischen e.p. Symptomatik und antipsychotischem Effekt

I. Einleitung

Die Einführung der sog. Neuroleptika (Neuroplegika) in die klinische Psychiatrie durch D e l a y und D e n i k e r im Jahre 1952 war der Beginn der heutigen modernen Psychopharmakabehandlung. Jener Schritt ist in der Geschichte der Psychiatrie ohne weiteres mit dem Beginn der Malariatherapie und der Insulinkur in ihrem Fortschritt zu vergleichen. Sowohl die Malaria- als auch die Insulinkur waren empirisch gefundene Therapien. Bei beiden Therapiearten ergaben sich erst viel später gewisse Hinweise auf die Art ihrer Wirksamkeit und auf die Angriffspunkte, die sie möglicherweise haben.

In derselben Lage befindet sich nun die heutige klinische Psychiatrie bezüglich der Behandlung mit Psychopharmaka. Über den Wirkungsmechanismus ist auch heute nach über zehnjähriger Anwendung dieser Medikamente noch nichts Sicheres bekannt, wenngleich es nicht an Versuchen fehlt, diesen aufzuklären (SATTES, SELBACH, HARDER, BERGER, EHRINGER, DALY und WITKOP, BIRKMAYER und NEUMAYER u.a.).

Der aussichtsreichste Weg zur Erforschung der Psychopharmaka ist ohne Zweifel der, daß zunächst die deskriptive Pharmakologie bemüht werden muß, das heißt, es muß festgehalten werden, w a s eine Substanz macht. Nur auf diesem Wege ist eine anschließende gezielte pharmakologische und toxikologische Grundlagenforschung sinnvoll. (s.KUSCHINSKY). Wenn man daher den Wirkungsmechanismus der Psychopharmaka aufklären will, so heißt die klar umrissene Aufgabe:

W o liegen die Angriffspunkte der Psychopharmaka am ZNS? Die Manifestation der Wirkung liegt im psychischen, motorischen und vegetativen Bereich. Hirnlokalisatorisch genauer faßbar ist aber nur die Affinität der sog. Neuroleptika zu den Stammganglien.

Ob diese Wirkung eine "conditio sine qua non" für den antipsychotischen Erfolg ist (HAASE), ein optimaler Behandlungseffekt (STAEHELIN, STECK, JANZARIK, v. DITFURTH), eine mehr oder weniger in den Vordergrund tretende, zum spezifischen Wirkungsspektrum der Neuroleptika gehörige Begleitwirkung (HÄFNER) oder nur eine unerwünschte Nebenwirkung ist, wird sehr verschieden in der Literatur beurteilt.

Einigkeit herrscht nur insofern, als allgemein anerkannt wird, daß alle Neuroleptika, wenn auch in unterschiedlicher Stärke, stammhirnwirksam sein können. Inwieweit dieser Angriffspunkt auch für den antipsychotischen Erfolg verantwortlich gemacht werden kann, ob der daraus resultierende e.p. motorische und der antipsychotische Effekt korrelieren, oder ob ein e.p. motorischer Effekt zum Erreichen des klinischen Erfolges gar nicht erforderlich ist, soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

Da zum großen Teil das Material nach Krankengeschichten zusammengestellt wurde, konnten keine systematischen Untersuchungen auf feinmotorische e.p. Veränderungen (Handschriftproben nach HAASE und POPHAL) in den Rahmen dieser Arbeit aufgenommen werden. Damit wird aber das Grundsätzliche der Frage, ob ein direkter Zusammenhang zwischen extrapyramidalen Symptomen (e.p.S.) und antipsychotischem Effekt besteht, nicht berührt. Es ergibt sich nur, wie an anderer Stelle noch bewiesen wird, ein gradueller Unterschied, der sich prozentual bemerkbar macht bei der Häufigkeit der aufgetretenen e.p.S.

Da sich das Material aus Patienten der Psychiatrischen Landeskrankenhäuser zusammensetzt, wurden die Fragen der Langstreckenprognose und der evtl. irreversiblen Dauerschädigungen durch das e.p.Syndrom besonders berücksichtigt.

Im einzelnen werden zunächst Methodik, statistische Erfassung und Fragestellung der Untersuchungen erörtert. Der Hauptteil befaßt sich im ersten Abschnitt mit der Beschreibung der e.p.S. (Gruppierung, Verlauf, zeitlicher Zusammenhang, usw.). Im zweiten Teil wird über die Abhängigkeit der Symptome von der Medikamentenwirkung berichtet (Dosis, Zeit, verschiedene Medikamente ...), ferner über die gehandhabte Behandlung und Prophylaxe der e.p.S. Es schließt sich an eine Untersuchung über Bedingungen, die das Auftreten von e.p.S. begünstigen könnten.

Den Ergebnisteil der vorliegenden Arbeit schließen Beobachtungen ab, die zur Frage eines Zusammenhangs zwischen dem e.p.Syndrom und dem antipsychotischen Effekt gemacht wurden.

In einer abschließenden Zusammenfassung werden die Ergebnisse diskutiert und mit den modernen Theorien über den möglichen Angriffspunkt und den Wirkungsmechanismus der Neuroleptika verglichen.

II. U n t e r s u c h u n g s m e t h o d i k

1. Erfassung der Patienten mit e.p.S.

Als Grundlage zur Bestimmung des genauen Prozentsatzes an e.p.S. war die exakte Durchsicht der Krankenblätter a l l e r Anstaltspatienten notwendig. Zur Ergänzung dienten Pflegeberichte und Arzneibögen. Ferner waren die Stationsärzte und das Pflegepersonal mit Hinweisen auf Patienten behilflich, die entweder früher schon e.p.S. gezeigt hatten oder gegenwärtig boten. Fanden sich außerdem noch Patienten mit in der K.G. vermerkter e.p.Symptomatik, so wurden diese nach Absprache und Bestätigung durch den zuständigen Arzt in das übrige Material aufgenommen.

Bei 21 Patienten kam es während der Zeit der Untersuchungen zum Auftreten von e.p.S., so daß diese eigene Beobachtungen darstellen.

Alle Patienten wurden, soweit es ihr psychotischer Zustand zuließ, in bezug auf ihre e.p.S. nachexploriert, was gerade für die Beschreibung der einzelnen e.p. Symptome, hier besonders der Akathisie, sehr wertvoll war. Sofern noch ein Ergebnis zu erwarten war, wurde regelmäßig eine neurologische Prüfung angeschlossen. Zur Ergänzung wurde während der klinischen Visiten jedes auftauchende e.p.Symptom registriert und auf einen Zusammenhang mit einer medikamentösen Therapie hin überprüft. So wurde auch aus Gründen der exakten Erfassung auf Alters- und Kinderstationen verfahren.

Ergaben sich auffallend h o h e oder sehr l a n g e Dosierungen bei der Durchsicht der K.G., so wurde nochmals nachgeforscht und bei jedem Fall eine neurologische Prüfung durchgeführt.

2. Statistische Erfassung

Die K.G.-Jahrgänge 1960-64 wurden systematisch erfaßt. Alle in diese Zeit fallenden e.p.S. kamen für die prozentuale Auswertung in Betracht. Die in der Längsschnittbetrachtung vor 1960 (z.T. bis 1954) auftretenden e.p.S. unter anderer neuroleptischer Behandlung waren nur aus vergleichenden Gesichtspunkten interessant.

Von vornherein n i c h t notiert wurden die Patienten, die unter keiner medikamentösen Behandlung standen, also meist schwachsinnige Patienten, ferner Patienten auf Altersstationen, Therapiehäusern und Kinderstationen. Außerdem wurden nicht notiert alle Patienten, die nicht mit den in Frage kommenden Medikamenten behandelt worden waren, was meistens für Epileptiker zutraf.

Dagegen wurden grundsätzlich alle Patienten erfaßt, die mit Medikamenten aus den Phenothiazin-, Thioxanthen-, Butyrophenon- und Reserpinreihen (genauerer siehe später, Kap.V) behandelt worden waren. Das waren aus beiden Psychiatrischen Landeskrankenhäusern 751 Patienten. Davon wurden 38 Patienten, die trotz prophylaktischer Gabe von Antiparkinsonmitteln unter neuroleptischer Behandlung e.p.S. zeigten, zunächst nicht berücksichtigt. Diese Fälle werden nur v e r g l e i c h e n d zur Beurteilung verschiedener Fragen, wie der Prophylaxe, der Handhabung der Medikation u.a. herangezogen.

Das eigentliche Untersuchungsmaterial stellen daher nur die Patienten (713) dar, die ohne prophylaktische Antiparkinsonbehandlung unter einer neuroleptischen Therapie standen, da sonst keine vergleichbaren Aussagen über das zeitliche Auftreten und die Abhängigkeit der e.p.S. von Medikation und Dosisanstieg möglich sind.

Von diesen 713 mit Neuroleptika behandelten Patienten traten bei 133 während der Behandlung grobmotorische e.p.S. auf (18,6 %).

Bei 32 dieser Patienten mit e.p.S. war gerade nur bekannt, daß es zu e.p.motorischen Erscheinungen gekommen war, es fehlten aber ausführliche Eintragungen und genaue Unterlagen, so daß es zur exakten Auswertung der Symptome nur bei 101 Patienten kam. Auf diese beziehen sich auch sämtliche Ergebnisse und Beschreibungen.

Bei den neuroleptisch behandelten Patienten, die keine e.p.S. zeigten (580), wurde die jeweils höchste und längste Dosierung notiert, ferner Station, Arzt, Diagnose, therapeutischer Erfolg und Alter, meist auch kurz die psychotische Ausgangslage und andere evtl. auf die Medikamente zurückzuführende Nebenwirkungen.

3. Zusammenstellung der wichtigsten Gesichtspunkte der Untersuchung

Bei allen Patienten mit e.p.S. wurden auf möglichst breiter Basis alle denkbar erscheinenden Zusammenhänge festgehalten, allerdings unter besonderer Berücksichtigung der gestellten Aufgabe (s.Einleitung). Die Gesichtspunkte der Untersuchung waren entsprechend den Problemen, die aus der Literatur über dieses Thema anklangen, vor Beginn der Untersuchungen ausgesucht, wurden aber später noch um einige Punkte erweitert und sollen hier in einer Übersicht wiedergegeben werden.

- 1) Personalien, Beruf, Alter, Geschlecht, Konstitution
- 2) frühere Behandlungen und Anstaltsaufenthalte (Elektroschocktherapie)
- 3) Geburt und frühkindliche Entwicklung
- 4) organische Hirnkrankheiten
- 5) andere körperliche Erkrankungen
- 6) Station, Arzt, Art der Behandlung

- 7) Diagnose der Psychose
- 8) Zustand vor Beginn der Behandlung
 - a) psychotische Ausgangslage
 - b) körperlich - neurologischer Zustand
- 9) unmittelbar vorhergehende oder letzte Behandlung
(Dosis, Zeit, Erfolg)
- 10) jetzige Behandlung, die zum Auftreten von e.p.S.
führte (Dosis, Dauer, Art der Medikation und
Zufuhr, Antiparkinsonmittel, etc.)
- 11) Auftreten des antipsychotischen Effekts
(wann, welcher Art)
- 12) Auftreten der e.p.S.
 - a) Dauer der Medikation
 - b) Dosishöhe
 - c) Art und Dauer der e.p.S.
 - d) Häufigkeit und tageszeitliches Auftreten der e.p.S.
 - e) psychogener Ausbau
 - f) andere Nebenwirkungen des Medikaments
- 13) Behandlung der e.p.S.
 - a) Wirkung auf die e.p.S.
 - b) Wirkung auf die Psychose
- 14) fortgesetzte Medikation (e.p.S., antipsychotischer
Effekt)
- 15) gegenwärtiger Zustand
 - a) psychopathologisch
 - b) neurologisch

III. E x t r a p y r a m i d a l e S y m p t o m e

Bevor auf die einzelnen Symptome, die sich während neuroleptischer Behandlung einstellen, näher eingegangen wird, sei eine tabellarische Übersicht vorangestellt mit der Absicht:

1. einen Überblick über die Fülle der e.p. Symptomatik zu verschaffen,
2. eine schnelle Orientierung über die Häufigkeit der Einzelsymptome zu geben,
3. übersichtlich erkennen zu lassen, in welcher Gruppierung und Kombination die Einzelsymptome vorkommen können.

Was unter den einzelnen Symptombezeichnungen verstanden wird, folgt in einer ausführlichen Besprechung nach.

Zu Tab.I: Die Zahlen des Gesamtergebnisses beziehen sich nur auf die Häufigkeit der Symptome, sind aber nicht gleich der Patientenzahl zu setzen, da manche Patienten dasselbe Symptom mehrmals zeigten.

Zeichenerklärung: Bei einmaligem Auftreten von e.p.S. werden die Symptome mit x gekennzeichnet.

Das zweite und dritte Auftreten bei gleichen Patienten wird durch die Zeichen 0 und @ deutlich gemacht.

Tabelle I

Übersicht über Art, Häufigkeit und Gruppierung
der gefundenen extrapyramidalen Symptome.

Parkinsonoid
Dyston-dyskinet. Syndr.

Fall - Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Epileptischer Anfall												0	⊗			⊗		
Thrombophlebitis																		
Blasen-Darmstörung												x	x					
Accommodationsstörung																		
Speichelfluß																		
Salbengesicht																		
"Parkinson-Totalbild"					x	x		x	x	x						x	x	x
"Tonusveränderung"					x	x		x	x							x		x
Akinesie					x			x								0		
Abulie															x			
Sprachstörung																x		
Amimie					x	x	x		x							x	x	
Hypokinesie						x					⊗				x			
Tremor					x		x		x		⊗					x		
Akathisie								⊗								0	x	0
Athetose					x													
Chorea																		
Pfötchenstellung															0			
Streckkrampf															0			
Myoklonien																		
Dystone Gangstörung																⊗		
Torsionsdystonie					x													
Opisthotonus	x				x			x			x		x					
Blickkrampf	x				x			x			x	x	x					
Zungen-Schlundsyndr.		x	x										x					
Mimikkrampf			x	x			x											
Trismus	x	x	x															
Fall - Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18

Parkinsonoid

Dyston.-dyskinet. Syndr.

Fall- Nr.	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69
Epileptischer Anfall																		
Thrombophlebitis										x								
Blasen-Darmstörung						x								x	o			
Accommodationsstörung															x			
Speichelfluß																		
Salbengesicht		x																
"Parkinson-Totalbild"	x	x	x			x		x				x		x	o			
Tonusveränderung	x	x						x				x		x	o			
Akinesie								x	x	o					o			o
Abulie								x	x									x
Sprachstörung	x											x	o					
Amimie	x	x	x			x		x	x			o						x
Hypokinese						x				x								x
Tremor	x	x	x			x	x					x	o	x	o	o		
Akathisie						x	x					o		o		o		
Athetose																x		
Chorea																o		
Pfötchenstellung																		
Streckkrampf						o										o	x	
Myoklonien												x			x			
Dystone Gangstörung									o						x	o		
Torsionsdystonie													x					
Opisthotonus													x					
Blickkrampf						x		x	o									
Zungen-Schlundsyndr.											x					x	o	
Mimikkrampf																x	o	x
Trismus									o				x			o	o	o
Fall- Nr.	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69

Wie sich aus der vorstehenden Tabelle ergibt, handelt es sich im wesentlichen um drei große Gruppen innerhalb der e.p. Symptomatik, das dyston - dyskinetische Syndrom (DDS), die Akathisie und das Parkinsonoid. In dieser Reihenfolge sollen die e.p.Symptome auch besprochen werden. Sofern es gleichzeitig zu vegetativer Begleitsymptomatik kam, wird auch diese erwähnt.

Epileptiforme Anfälle, die unter der Behandlung mit Neuroleptika auftraten, werden im Zusammenhang gesondert betrachtet.

1. Das dyston - dyskinetische Syndrom

Dieses Syndrom wurde 1956 erstmals von K u l e n k a m p f f und T a r n o w und von H a a s e beschrieben. Es handelt sich um meist plötzliche tonische Kontraktionen uni- oder bilateraler Muskelgruppen. D e l a y prägte dafür den Begriff des excitomotorischen Syndroms. In der Folgezeit wurden solche Erscheinungen öfter beobachtet und untersucht (F r e y h a n, H u b a c h u. H e i s i n g, K o z i n n u. W i e n e r). Eine Bezeichnung, die das Anfallsartige der Symptome mehr hervorhebt, ist der Ausdruck paroxysmal-hyperkinetisches Syndrom (H ä f n e r), während Untersuchungen von v. D i t f u r t h gerade hervorheben, daß es sich z.B. beim sog. Blickkrampf nicht um ein unbeeinflussbar ablaufendes Anfallsgeschehen handelt, sondern um ein zwanghaftes pathologisches Schauen, also ein Zwangsblicken.

Bestätigt wird diese Ansicht durch die auch in den eigenen Untersuchungen gefundene und in der Literatur (v.DITFURTH, HAASE u.a.) öfter beschriebene Tatsache, daß die DDS durch aktive Bewegung der betroffenen Muskelgruppen, (z.B.Kopfwendungen und schnelle Blickfeldprüfungen) zu unterbrechen

sind. Ferner gelingt es den Patienten auch selbst, für kurze Zeit die Erscheinungen unter ihre Kontrolle zu bringen, vermögen dann aber, wie sie selbst angeben, " dem Zwang nicht länger zu widerstehen".

Im allgemeinen werden die DDS von den Patienten selbst als unangenehm oft sogar als quälend empfunden. Sie sind jedoch relativ ungefährlich, wenn man von einigen vermeidbaren Komplikationen absieht, wie Verwechslungen mit Tetanus (durch Trismus und Pfötchenstellung, s. auch DELAY), Todesfällen durch Aspirationspneumonie in e.p. Starre (GRÜNTAL u. WALTHER) oder Verschlimmerungen eines bestehenden Grundleidens (z.B. schwere Herz-Kreislaufstörungen, Asthma bronchiale usw., s. Kap. VI,2).

Insgesamt wurde bei 31 Patienten das DDS beobachtet, d.h. bei 4,3 % der Patienten. Das entspricht auch etwa den Literaturangaben (A y d 2,3%; H a a s e 2,3-10%; F r ü h m a n n u. G r o s s 4-12%), obwohl sich aufgrund der verschiedenen zur neuroleptischen Behandlung verwandten Medikamente (s.Kap.IV,5) nur grobe Vergleiche ziehen lassen und der Faktor der individuellen Disposition gerade beim DDS eine besonders große Rolle spielt.

Drei Patienten boten das überwiegende Bild eines Parkinsonoids, zeigten aber auch Einzelsymptome des DDS (myoklonische Zuckungen, Trismus, dystone Gangstörung), wie es überhaupt auch aus einem Parkinsonoid heraus zur Entwicklung eines DDS kommen kann (HÄFNER) und es auch vielfach Überschneidungen der drei großen Formenkreise gibt (F l ü g e l, u.Kap.IV,4). Ein Entweder-Oder in bezug auf die Reaktionsmöglichkeiten eines Patienten scheint auch nicht zu bestehen. Denn von 12 Patienten, die zu anderer Gelegenheit wieder mit e.p.S. reagierten, zeigten nur 5 wieder ein DDS, 5 dagegen ein Parkinsonoid, und 2 einen epileptischen Anfall.

Bei den 31 Patienten, die ein DDS zeigten, kam es verständlicherweise nicht zum gleichzeitigen Auftreten sämtlicher Symptome dieses Formenkreises, bestimmte Gruppierungen waren aber bevorzugt, manchmal trat ein Symptom auch allein auf, wie sich im folgenden zeigt:

Trismus:

(Kiefersperre, Steifheit und Verspannung der Kaumuskulatur, Mundsteife, Kaustörungen usw.)

kann als alleiniges Symptom vorkommen oder kombiniert mit einem oder zwei der anderen Symptome des DDS, wobei die beiden nachfolgenden bevorzugt sind.

Mimikkampf:

(Verzerren der mimischen Gesichtsmuskulatur, Grimassieren, Schnauzen, subjektiv spürbare Verspannung im Gesichtsbereich)

kann ebenfalls alleiniges Symptom bleiben, überlagert sich aber öfters mit Trismus. Kombination mit jedem anderen DD-Symptom möglich.

Zungen - Schlundsyndrom:

(Steife bzw. Krampf des Schlund- und Mundbodenbereichs, öfters gepaart mit athetoseähnlichem Hervorstrecken der Zunge, Schluckbeschwerden und Atemenge als mögliche Folge-symptome)

Häufig alleiniges Symptom, sonst bevorzugte Kombination mit Trismus und Mimikkampf.

Obige drei Symptome lassen sich wegen ihres häufig gemeinsamen Auftretens mit einiger Berechtigung als "orale Dyskinesien" von den übrigen DD-Symptomen abgrenzen.

Eine zweite Untergruppe des DDS ergibt sich durch die Kombination von Blickkrämpfen, Opisthotonus, Torticollis und Torsionsdystonie.

Blickkrämpfe treten häufig allein auf. Opisthotonus dagegen fast nur zusammen mit Torsionsdystonie oder Blickkrämpfen, wovon letzteres Zusammentreffen recht häufig ist. Eine Kombination mit anderen DDS ist auch hier möglich.

Dystone Gangstörung:

Diese Erscheinungen werden auch als ataktische und dyskinetische Störungen beschrieben (HÄFNER) und daher manchmal auch als cerebelläre Zeichen gedeutet (HÄFNER, HOLLISTER).

Im Erscheinungsbild handelt es sich um einen torkeligen Gang, der manchmal dem eines Betrunkenen ähnelt, sich oft aber auch durch ausfahrende scheinbar unkontrollierte Beinbewegungen auszeichnet. - Ein Patient gab an, " das Bein werde ihm nach außen gerissen", ein anderer Patient, " er werde beim Gehen getrieben".

Da dieses Symptom immer gepaart mit DD-symptomen vorkam, erscheint die Einordnung unter das DDS gerechtfertigt.

Myoklonische Zuckungen:

sind recht häufig, werden aber oft von den Patienten bagatellisiert und gar nicht angegeben. Sie können nicht nur als DD-symptom, sondern auch bei Akathisie und Parkinsonoid vorkommen. Beim DDS läßt sich auch beobachten, daß tonische Kontraktion und myoklonische Zuckung miteinander abwechseln.

Streckkrampf:

Dieses Bild kann recht unterschiedlich ausfallen. Einmal kann es sich um einen tonischen Streckkrampf der Extremitäten handeln, so daß D e l a y es mit dem Bild einer Enthirnungsstarre bei decerebrierten Katzen verglich. Andererseits kann es sich auch um eine anfallsartige parkinsonähnliche Versteifung des ganzen Körpers handeln,

zu der sich auch Speichelfluß gesellen kann. Daß man dieses Bild zum DDS rechnet, erscheint aber berechtigt, da sich meist auch Vergesellschaftung mit anderen DD-Symptomen, wie Blickkrampf, Zungen- Schlund-Syndrom u.a. fand.

Eine Abgrenzung zum epileptischen Anfall war manchmal nur durch die fehlende Bewußtlosigkeit möglich, da sowohl Atemnot und Cyanose (nach DELAY, DENIFER, GREEN u. MORDET durch einen gleichzeitigen Zwerchfellkrampf bedingt) als auch Einnässen dabei vorkamen. Da von GRÜNTAL und WALTHER über Todesfälle durch Aspirationspneumonie in extrapyramidaler Starre berichtet wird, ist der Streckkrampf ein nicht ganz ungefährliches Symptom.

Anhang:

Choreatiforme und athetotische Bewegungen:

finden sich nur gelegentlich (auch nach HAASE und DELAY). Bei zweien unserer Fälle handelte es sich um allgemeine choreatiforme Bewegungsunruhe, in zwei weiteren Fällen um athetotische Fingerbewegungen. Da alle vier Patienten gleichzeitig auch DD-Symptome zeigten, werden choreatische und athetotische Bewegungen an dieser Stelle im Anhang an das DDS gebracht.

Abschließend sei noch ein Wort über den unbehandelten Verlauf der DD-Symptome gesagt.

Trismus und Schlundsyndrom nehmen langsam über Stunden bis Tage zu, dabei ist jedoch der Kontraktionszustand wechselnd stark.

Opisthotonus und Blickkrampf treten meist akut auf, dauern einige Minuten und verschwinden wieder, intermittieren dann meist aber mehrmals in den nächsten 5-8 Stunden.

In einem Fall kam es zu einer Serie von Blickkrämpfen (über 25) alle 20 sec. etwa.

Der Streckkrampf hält am längsten, nämlich annähernd 2 Std. an.

Allgemein konnte beim DDS beobachtet werden, daß es sich oft um einen Spasmus mobilis handelte, d.h. es kam zum wiederholten Einschießen der Starre und zu anschließender Lockerung.

2. Die Akathisie

Wie bereits der Name sagt, handelt es sich hierbei um das Unvermögen zu sitzen. Als Grund geben die Patienten im allgemeinen eine Unrast in den Beinen an (WAGENSOMMER, HAASE), die in eine harmlose aber sehr quälende allgemeine Ruhelosigkeit übergehen kann. Schlaflosigkeit als Begleiterscheinung ist nicht selten.

Als Ursache wird allgemein der allmähliche Anstieg des Muskeltonus angesehen. Die Akathisie reicht aber von einer unwillkürlichen Bewegungsunruhe der Beine bis zur dranghaften Umtriebigkeit, daher rechnen manche Autoren (HÄFNER, HOLLISTER) sie bereits zu den Verhaltensstörungen.

Die betroffenen Patienten beklagten sich über innere Unruhe und Schmerzen in den Beinen. Sie blieben nicht im Bett, konnten nicht sitzen und liefen ruhelos im Tagesraum auf und ab.

Ein Patient schilderte es folgendermaßen:

"Ich setze mich und muß aufstehen und rumgehen, lege ich mich, dann habe ich auch keine Ruhe. Nachts wache ich oft auf und habe Schmerzen in den Beinen, das geht jetzt schon zwei Wochen so."

Eine andere Patientin klagte über Unruhe in den Beinen, das Sitzen falle ihr so schwer. Sie müsse sich einfach bewegen und wisse nicht weshalb, nur in ihrem Oberkörper sei es ruhig.

Fig. 1) Vergesellschaftung der Akathisie mit anderen e.p.Symptomen:

alleiniges Symptom	mit Tremor	mit Parkinsonoid	mit Akinesie	Gesamt
7	8	6	3	24

Anmerkung zu Fig. 1:

Es wurde zwar 24 mal eine Akathisie beobachtet, es handelte sich jedoch nur um 23 Personen, da bei einem Patienten das Symptom 2mal unter verschiedener Behandlung auftrat.

Schon aus diesem Überblick ergibt sich, daß die Stellung der Akathisie innerhalb der e.p.S. nicht eindeutig ist. Durch das verhältnismäßig frühe Auftreten und die Kombination mit Tremor rechnen einige Autoren sie zu den excitomotorischen Symptomen (DELAY, HAASE, FLÜGEL), obwohl sie auch über Fälle berichten, bei welchen Akathisie und Parkinsonoid kombiniert waren.

Da die Akathisie dem Parkinsonoid öfter vorausgeht (DELAY) und der Rigor, der während der Akathisie meist gar nicht vorhanden ist (WAGENSOMMER, HAASE), sich dann verstärkt, wenn die Akathisie nachläßt (HACKSTEIN), kann man der Akathisie wohl eine Mittelstellung zwischen dem DDS und dem Parkinsonoid zuordnen.

Aus den eigenen Untersuchungen geht diese Mittelstellung besonders deutlich hervor, wenn man die zeitliche Überschneidung (Fig.11) der 3 e.p.Syndrome, DDS, Akathisie und Parkinsonoid, betrachtet (s.Kap.V, 2 u.4).

Ein Vergleich zwischen der Häufigkeit der 3 großen Gruppen der e.p.S. soll an dieser Stelle gebracht werden, bevor mit der Besprechung des Parkinsonoids begonnen wird:

Pat.	mit Neurolept. behandelt	mit DDS		mit Akathisie		mit Parkinsonoid		Gesamt e.p.S.	
		absolut	relativ %	abs.	rel. %	abs.	rel. %	abs.	rel. %
Fälle	713	31	4,3	23	3,2	79	10,8	133	18,3

Fig.2) Häufigkeitsvergleich zwischen dystondyskinetischem Syndrom, Akathisie und Parkinsonoid

Anmerkung zu Fig. 2:

In dieser Übersicht sind mit enthalten die 32 Patienten, bei denen nur gerade bekannt war, daß sie ein Parkinsonoid, eine Akathisie oder ein DDS gehabt hatten, bei denen aber die Einzelsymptome nicht mehr zu eruieren waren.

Da es öfters Mischformen der einzelnen e.p.Symptomen- gruppen gibt, ist die vorhergehende Übersicht ziemlich problematisch und nur grob nach dem überwiegenden Syndrom möglich.

Eine zweite Einschränkung ist die, daß diese Tabelle nur für die vorliegende Untersuchung von Bedeutung ist. Wie weit die Vergleichsergebnisse bei anderen Medikamenten und Untersuchungen davon differieren, mögen die Zahlen nach A y d zeigen:

e.p.S.	Gesamt	Akathisie	Parkinsonoid	DDS
	%	%	%	%
	38	21	15,4	2,3

Fig.3) Häufigkeitsvergleich der extrapyramidalen Symptome nach A y d.

3. Das Parkinsonoid

Unter dieser Bezeichnung werden eine Reihe von Symptomen (s.später) zusammengefaßt, die in bestimmter Kombination und starker Ausprägung große Ähnlichkeit mit der Parkinson'schen Krankheit zeigen. Daher wurden sie unter den Bezeichnungen "Medikamentöser Parkinsonismus" oder "Parkinsonoid" (HAASE, STAEHELIN) zusammengefaßt, wobei es sich im wesentlichen um eine Hemmung der e.p. Bewegungsabläufe handelt (MERTENS-FISCHER u.a.).

Erweiterte Begriffe, die die Reduzierung des psychokinetischen Antriebs besonders hervorheben, sind: psychomotorisches Parkinsonsyndrom" (HAASE) und "Abulisch-akinetisches Syndrom" (FLÜGEL).

Es kann zwar das Bild eines voll ausgebildeten klassischen Parkinson entstehen (s.auch DELAY, HAASE, v.DITFURTH u.a.), es ergeben sich aber auch einige wesentliche Unterschiede zwischen medikamentösem Parkinson und genuinem Parkinson:

1. Kommt es zum klassischen Parkinsonbild, so unterscheiden sich beide durch die verschiedene Entwicklung. Während beim genuinen Parkinson in 50 % Tremor und in 30 % Ridigidität zu den Anfangssymptomen zählen, finden sich beim medikamentösen Parkinson in 65 % Bewegungsarmut und Rigor (AYD) als Anfangssymptome. Außerdem gehören oft Müdigkeit und Gliederschmerzen zum Beginn eines medikamentösen Parkinson.
2. Meist kommt es jedoch nicht zum Bild eines genuinen Parkinson durch die Unvollständigkeit der Symptome. So können z.B. Speichelfluß und Tremor fehlen (HAASE, AYD). Von anderer Seite wird betont, daß beim medikamentösen Parkinson auch der Rigor fehlen kann (DELAY, HAASE, FLÜGEL). Es handelt sich dabei also nur um ein parkinsonähnliches Bild (Parkinsonoid).

3. Die Einzelsymptome des Parkinsonoids können auch allein vorkommen, ohne daß es später noch zur Ausprägung der übrigen Symptome dieser e.p. Gruppe kommt, wie im folgenden noch gezeigt werden kann. Es wird sogar berichtet, daß Propulsion und Speichelfluß alleine vorgekommen sind (HAASE, WAGENSOMMER).

Da Verlauf und Ansprechbarkeit des Parkinsonoids auf medikamentöse Behandlung eng zusammenhängen, wird darüber an anderer Stelle (Kap.V,3 und VI,3) ausführlich berichtet. Das Parkinsonoid ist das häufigste, am längsten beobachtete und am besten untersuchte Syndrom aus der e.p. Symptomatik. Da die prozentuale Häufigkeit des Parkinsonoids sehr stark abhängig von Medikament und Dosishöhe ist, werden auch die statistischen Zahlen erst in diesem Zusammenhang gebracht (Kap.V,5).

Es folgt nun die Besprechung der Einzelsymptome:

Tremor:

Der Tremor beansprucht aus verschiedenen Gründen eine Sonderstellung. Vielfach wird er in der Literatur nicht unter das Parkinsonoid, sondern unter das excitomotorische Syndrom (DELAY) oder unter die Reizphänomene (FLÜGEL) gerechnet, oder als erste Reaktion auf die Neuroleptika überhaupt angesehen (HAASE).

Bei den Patienten dieses Krankengutes handelte es sich meistens um einen Extremitätentremor, manchmal verbunden mit einem Ja-Nein-Tremor des Kopfes, ferner um Kiebertremor und allgemeines Rumpfizittern. Nur in einem Fall wurde ein echter Pillendrehtremor gesehen.

In 4 Fällen blieb der Tremor das einzige e.p.S., 8 mal war er mit Akathisie kombiniert. Nur 31 mal wurde bei 47 ausgeprägten Parkinsonbildern auch Tremor gesehen, so daß der Tremor zwar bevorzugt mit dem medikamentösen Parkinson auftritt, aber nicht dessen obligates Symptom ist, sondern auch mit verschiedenen anderen e.p.S. aufreten kann (s.Tab.1).

Hypokinese:

Die Verlangsamung und Verarmung der Bewegungen kann in extremen Fällen zur völligen Akinese führen. Meist ist sie aber mit anderen besser erkennbaren Symptomen des Parkinsonoids vergesellschaftet, wie Tremor, Akinesie, Abulie und Amimie.

Amimie:

Sie wurde insgesamt 41 mal beobachtet und stellt damit eines der häufigsten Symptome dar (s.auch KRÖGER). Gehäuft (29) tritt sie zusammen mit dem ausgeprägten Parkinsonbild auf, kann aber auch mit jedem anderen Symptom des Parkinsonoids kombiniert sein. Es kann sich dabei um ein starres Maskengesicht, aber auch um ausgesprochen schlaffe, ausdruckslose Mimik handeln (s.auch BENTE, FLÜGEL).

Sprachstörung:

Die Sprachstörung ist ein selteneres Symptom, das sich als Sprachmonotonie mit "schwerer Zunge" bemerkbar macht. Es wird auch vereinzelt grobes Stottern (HÄFNER) und bulbäre Sprache (MERTENS-FISCHER) beschrieben.

Abulie:

Abulie ist die mit der motorischen Dämpfung oft verbundene stammhirnbedingte (HAASE) Antriebsarmut. Affektlahmheit und Desinteresse können das Bild noch vervollständigen. Hypokinese ist das häufigste Begleitsymptom der Abulie.

Akinesie:

Unter dieser Bezeichnung verbergen sich eine Reihe von Symptomen, angefangen von der Mikrographie (HAASE) über feinmotorische manuelle Störungen beim Nähen und Basteln

(s. auch Geschicklichkeitsprüfungen nach KRÖGER), muskuläre Schwäche und Ermüdung, bis zur isolierten Gliedersteife und den oft verkannten Kreuzschmerzen. Bei 4 Patienten traten mit den übrigen Symptomen der Akinesie bzw. des Parkinsonoids auch gleichzeitig Kreuzschmerzen auf. Ein Patient wurde zunächst erfolglos auf Lumbago behandelt, die Kreuzschmerzen verschwanden jedoch erst, als bei den Patienten wegen der stärker werdenden übrigen e.p.S. eine Antiparkinsonbehandlung durchgeführt wurde. Die Akinesie ist recht häufig, kann als einziges e.p.S. (5) oder mit Akathisie oder anderen Parkinsonoidsymptomen gepaart auftreten.

Tonusveränderung:

Dieses Symptom wird in der Literatur sehr unterschiedlich beurteilt. Bei 101 kontrollierten Patienten ergab sich Folgendes:

Isolierte Tonuserhöhung an den Extremitäten (in 1 Fall einseitig !) mit subjektiven Beschwerden wurde als alleiniges e.p.S. 2 mal beobachtet.

Ebenfalls 2 mal fand sich Tonussteigerung bei gleichzeitiger Hypokinese. Von anderer Seite wurde im Anfangsstadium zwar Hypokinese, niemals aber Rigor gefunden (FLÜGEL). Bei 47 Patienten mit dem Totalbild eines medikamentösen Parkinson wurde nur 39 mal eine Tonuserhöhung gefunden. Daß es einen medikamentösen Parkinson ohne Rigor gibt, wurde auch von anderer Seite festgestellt (AYD, HAASE, WAGENSOMMER, FLÜGEL). Es wird sogar berichtet, daß im Extremfall der Rigor einer muskulären Erschlaffung der gesamten Muskulatur weichen kann (FLÜGEL, BENTE) bzw. daß es zur Erstarrung oder Erschlaffung der Muskulatur kommen kann (HÄFNER).

Parkinsontotalbild:

Wie anfangs betont, kann es sich in Einzelfällen um ein schwer vom genuinen Parkinson zu unterscheidendes Bild

handeln. Auf die Unterschiedsmerkmale wurde bereits eingegangen. Hier wurde mit Parkinsontotalbild ein Zustand bezeichnet, der teils die Summe, teils die gesteigerte Form der bisher unter dem Parkinsonoid beschriebenen Symptome darstellt, also Erstarrung von Mimik und Gestik, Rigor der gesamten Muskulatur, kleinschrittigen, nach vorne geneigten Gang, grob - schlägigen Tremor, Propulsion, Speichelfluß usw. beinhaltet. Dabei können auch einzelne Symptome fehlen oder in verschiedener Intensität vorhanden sein. In starker Ausprägung führt das Parkinson-Totalbild zu schwerer Behinderung im Sprechen, Gehen, Essen und Anziehen, so daß dem Patienten z.T. die Verrichtung alltäglicher Dinge nicht mehr möglich war.

Vegetative Symptome:

Die vegetativen Symptome lassen sich auf die zentrale sympathicolytische Wirkung der Phenothiazin- und Reserpinpräparate zurückführen und entstehen durch ein relatives Überwiegen des Parasympaticus (s.KUSCHINSKY). In unserem Krankengut verdienen praktisch nur Speichelfluß und Salbengesicht einer besonderen Erwähnung, da sie sich häufiger im Rahmen eines Parkinsonoids fanden.

A n h a n g:

Abschließend sei noch auf die F r ü h s y m p t o m e der e.p. S y m p t o m a t i k eingegangen, was für die rechtzeitige Erkennung der unerwünschten e.p.S. von Bedeutung ist.

Beim DDS gibt es leider keine Frühzeichen, da die Einzelsymptome meist sehr rasch eintreten, ausgenommen Trismus und Gesichtsteife, die sich langsamer entwickeln können.

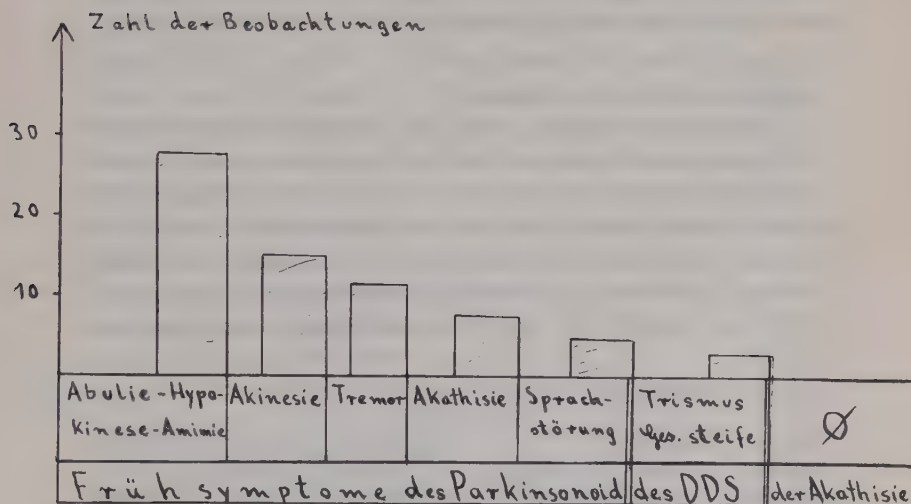
Die Akathisie läßt ebenfalls Frühzeichen vermissen, nimmt aber langsam an Stärke zu.

Beim Parkinsonoid wurden die zuerst aufgetretenen Symptome dann als Frühzeichen gewertet, wenn es später noch zur Entwicklung eines Parkinson-Totalbildes kam. (In dieser Hinsicht kann manchmal auch die Akathisie als Frühzeichen eines Parkinsonoids angesehen werden.)

Dabei gilt grundsätzlich, daß sich aus jedem Einzelsymptom des Parkinsonoids ein Parkinson-Totalbild entwickeln kann, daß aber wahrscheinlich auch jedes e.p.S. alleiniges Symptom bleiben kann (s. Tonussteigerung, Akinesie und Abulie - Hypokinese - Amimie).

Die folgende Tabelle gibt also nur einen Überblick über die hier gefundene Häufigkeit der Frühsymptome, wobei natürlich auch die Kombinationen mit enthalten sind.

Fig. 4) Häufigkeit der Frühsymptome:



IV. Epileptische Anfälle unter Neuroleptischer Behandlung

Diese Frage wird in der Literatur durchaus nicht einheitlich beantwortet. Daß die Neuroleptika allgemein die Krampfbereitschaft erhöhen, ist die am meisten verbreitete Ansicht (DELAY, BIESTER, HÄFNER, STOLL u.a.). Dementsprechend wird z.B. Megaphen auch zur Provokation beim EEG benutzt. Daß es dabei wesentliche Unterschiede je nach Präparat gibt, wird von anderer Seite stark betont (FRÜHMANN u. GROSS, van der SPEK, BENTE u. ITIL), wobei vor allem dem Megaphen und den Butyrophenonen eine krampfschwellensenkende Wirkung zugeschrieben wird, während z.B. beim Chlorperphenazin keine Steigerung der Krampfbereitschaft beobachtet wurde (SCHOPMANS u. TEMPEL, HEINRICH u. RICHERT)

Zur Diskussion sollen 4 Patienten dieses Krankengutes gestellt werden, bei denen es während einer neuroleptischen Behandlung zum Auftreten von epileptischen Anfällen kam. Es werden kurz die wesentlichen Daten angegeben.

F a l l 1: O.H. ♂, geb. 1910

Diagnose und Vorgeschichte:

Chronische Schizophrenie mit akustischen und haptischen Halluzinationen. Der Patient ist zerfahren, streitsüchtig, sammelt und zeigt katatone Parakinesen. Unter der vorhergehenden Behandlung mit durchschnittlich 300 mg Megaphen pro die, hatte der Patient innerhalb der vierjährigen Anstaltsbehandlung 2 epileptische Anfälle gezeigt. Ein Effekt auf die Psychose wurde praktisch nicht erzielt.

Jetzige Behandlung: Haloperidol 3 x 2 mg und 2 x 1 Akineton.

Nach 8 Tagen war der Patient deutlich ruhiger und besser lenkbar. Am 14. Tag geriet der Patient nachmittags in einen Status epilepticus, der aber mit einer sofort durchgeführten Pernoctonbehandlung schnell durchbrochen werden

konnte. Obwohl alle Medikamente abgesetzt wurden, kam es in den folgenden 3 Monaten zu je 1 Anfall. Daher wurde die Behandlung mit 3 x 0,1 Luminal-Na und 2 x 100mg Taxilan fortgesetzt. Es kam danach nicht wieder zu epileptischen Anfällen.

F a l l 2 : D.F. ♀ , geb. 1912

Diagnose und Vorgeschichte:

Schizophrene Demenz mit hochgradigem Defektzustand. Die Patientin ist seit 4 Jahren läppisch, zerfahren und grimassiert. Sie stand nur zeitweise bei Erregungszuständen unter einer medikamentösen Behandlung mit 3 x 100 mg Taxilan. Die Psychose blieb unbeeinflusst, ein Anfallsgeschehen wurde nicht beobachtet.

Jetzige Behandlung: Megaphen 3 x 50 mg

Unter der Behandlung war keine Besserung des psychotischen Zustandes festzustellen. In der 6. Woche kam es plötzlich zu einem epileptischen Anfall mit tonisch-klonischen Zuckungen, Gesichtscyanose, Einnässen und einem 1-2 min. Bewußtseinsverlust. Obwohl das Megaphen sofort abgesetzt wurde, kam es in der 7. Woche erneut zu einem Anfall. Wegen eines hochgradigen Erregungszustandes wurde 3 Monate später erneut mit 2 x 50 mg Megaphen behandelt, worauf es am 12. Tag der Behandlung wieder zu einem Anfall kam. In der Folgezeit, in der die Patientin keine Medikamente mehr bekam, wurden auch keine Anfälle beobachtet, es kam aber unter einer Behandlung mit 3x0,5 mg Lyogen am 2. Tag zu Schauanfällen. Die weitere Behandlung mit 3 x 0,5 mg Lyogen und 3 x 1/2 Akineton verlief bisher komplikationslos.

F a l l 3 : H.L. ♀ , geb. 1941

Diagnose und Vorgeschichte:

Paranoid - halluzinatorische Schizophrenie.

Die Patientin zeigt ein sehr wechselhaftes Verhalten, teils autistisch-mutistisch, teils gereizt-aggressiv. Geburtstrauma und kindliche Entwicklungsstörungen (Krampfen, Absencen usw.) sind mit Sicherheit auszuschließen. Es handelt sich bei der Patientin um die erste stationäre Behandlung.

Jetzige Behandlung: Taxilan 450 mg/pro die
Am 3. Tag kam es zu Opisthotonus und Blickkrampf. Da diese DDS schon am nächsten Tag wieder verschwunden waren, wurde die Behandlung unverändert fortgesetzt. Es kam unter der Behandlung auch zu einer deutlichen Beruhigung und Distanzierung der Patientin von ihren psychotischen Erlebnissen. In der 9. Woche traten innerhalb von 2 Tagen 2 generalisierte epileptische Anfälle auf. Danach war der psychotische Zustand der Patientin wieder deutlich verschlechtert. Nach dem Absetzen der Medikamente wurde kein Anfall mehr beobachtet. 2 Monate später zeigte die Patientin unter einer Behandlung mit 3 x 2 mg Lyogen ein Parkinsonoid, das nach Absetzen des Lyogen ebenfalls bald verschwand.

F a l l 4 : N.P. ♀ , geb. 1899

Diagnose und Vorgeschichte:

Paranoid - halluzinatorische Schizophrenie.

Die Patientin ist zerfahren, lebt völlig in ihrer Wahnwelt und zeigt zeitweise heftige Erregungszustände. Die Patientin ist bereits seit 15 Jahren in Anstaltsbehandlung. Von 1947-49 wurde eine E-Schockbehandlung bei ihr durchgeführt, die nur eine vorübergehende Besserung der Psychose brachte. Danach wurde nur noch bei Erregungszuständen eine Behandlung mit Barbituraten gehandhabt. Jetzige Behandlung: Megaphen 3 x 25 mg und 2 x 1 mg Serpasil.

In der 7. Woche zeigte die Patientin einen generalisierten epileptischen Anfall. Wegen des schlechten

psychotischen Zustandes wurde die Behandlung unverändert fortgesetzt, wodurch es auch zu einer langsamen Beruhigung und Distanzierung von ihren Wahnerlebnissen kam. Durch ein immer stärker werdendes Parkinsonoid mußte die Behandlung schließlich doch im 5. Monat abgebrochen werden.

In diesem Zusammenhang soll noch auf einige Punkte gesondert hingewiesen werden.

1) Bei Fall 1 wurde wegen eines früheren epileptischen Anfalls in der Anamnese ein EEG abgeleitet, welches bereits deutliche Krampfpotentiale zeigte. Das EEG, welches nach dem unter neuroleptischer Therapie entstandenen Status epilepticus angefertigt wurde, ergab wieder das gleiche Bild.

Bei Fall 2 wurde wegen des erneuten Anfalls nach Absetzen der Medikamente ebenfalls ein EEG abgeleitet. Außer einer gewissen Tendenz zur Verlangsamung der über den Rindenabschnitten ableitbaren Wellen fiel nichts besonderes auf. Paroxysmale EEG - Muster unter neuroleptischer Behandlung werden in der Literatur öfter angegeben (DENIKER, FOUKS, FERNANDEZ-ZOLA, BASSAT u. LEBRETON, BONET).

2) Hirnorganische Schäden oder andere Bedingungen, die das Auftreten von epileptischen Anfällen hätten begünstigen können, waren in keinem Fall bekannt, wenn man von der E-Schockbehandlung in Fall 4 absieht.

3) Nach den epileptischen Anfällen war in 1 Fall die Psychose deutlich verschlechtert, in 3 Fällen unverändert.

4) Bei denselben Patienten traten zu anderer Zeit auch e.p.S. auf. Ein Patient zeigte nach dem Anfallsauftreten das DDS. Ein anderer Patient zeigte schon vor dem Anfall das DDS und danach ein Parkinsonoid. Bei einem Patienten kam es unter fortgesetzter gleicher Behandlung nach dem epileptischen Anfall zum Parkinsonoid.

Anhang: Bei 13 genuinen Epileptikern, die auf den Stationen schwierig zu lenken waren, wurden gleichzeitig antiepileptische und neuroleptische Behandlung durchgeführt. Nur in einem Fall kam es dabei zu einer deutlichen Häufung der Anfälle, was etwa auch den Erfahrungen von SCHOPMANS und TEMPEL entspricht, nämlich daß Neuroleptika keinen wesentlichen Einfluß auf die Anfallshäufigkeit bei Epileptikern haben, sofern man gleichzeitig antiepileptisch behandelt.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Neuroleptika können bei Epileptikern einen Anfall provozieren (s. Fall 1 u. Anhang) und bei anderen Psychosen bei vorhandener Disposition durch ihre krampfschwellensenkende Wirkung ebenfalls einen Anfall auslösen (Fälle 2-4). Ein positiver Einfluß des Anfalls auf die Psychose war nicht zu erkennen. Als Therapie genügt im allgemeinen Absetzen der Medikamente.

Der Zeitraum, in welchem mit dem Auftreten von epileptischen Anfällen gerechnet werden kann, ist sehr groß (14 Tage bis 9 Wochen).

Bei späteren Behandlungen muß es nicht wieder zu epileptischen Anfällen kommen, es können auch e.p.Symptome auftreten.

Zur Prophylaxe:

Es empfiehlt sich bei bekannter Krampfbereitschaft von einer Behandlung mit Neuroleptika abzusehen, zumal bei den überraschend auftretenden Anfällen die Gefahr schwerwiegender Komplikationen größer ist als bei entsprechend vorbereitetem therapeutisch ausgelöstem Krampfanfall. Evtl. sind sogar einige der ungeklärten plötzlichen Todesfälle unter neuroleptischer Behandlung auf einen unbemerkt gebliebenen epileptiformen Anfall mit Asphyxie zurückzuführen (HAASE, WAGENSOMMER, ZLOTLOW u. PAGANINI).

V. Beziehungen zwischen e. p. Symptomatik und Medikation

Nachdem die unter neuroleptischer Therapie gefundenen e.p.Symptome im einzelnen beschrieben und nach der Häufigkeit ihres gemeinsamen Auftretens in größere Gruppen zusammengefaßt wurden, ist es nun möglich, diese größeren Symptomkomplexe, nämlich das DDS, die Akathisie und das Parkinsonoid auf den Zeitpunkt ihres Auftretens und ihre Abhängigkeit von Medikament und Dosishöhe zu untersuchen.

Da es bereits nach sehr geringen Dosen (z.B. nach 5 mg Haloperidol) zu e.p.S. kommen kann (HAASE, HIRSCH, MOLDENHAUER) wurden die Richtlinien von HÄFNER, der für eine neuroleptisch wirksame Therapie 75 mg Chlorpromazin = 3 mg Reserpin = 5 mg Butyrophenon über mindestens 10 Tage fordert, dieser Arbeit nicht zugrunde gelegt.

Es wurden alle Patienten registriert, die überhaupt mit Neuroleptika behandelt worden waren, z.B. auch Patienten auf Altersstationen und Therapiehäusern, die oft nur 50 mg Megaphen oder 2 mg Serpasil über einige Zeit bekamen oder ein anderes Medikament in höherer Dosis aber nur für kurze Zeit erhielten. Das hat zur Folge, daß der Gesamtprozentsatz an Fällen mit e.p.S. niedriger ausfällt, als wenn man zur Ausgangsbasis die von HÄFNER geforderte neuroleptisch wirksame Dosis nimmt, andererseits aber auch den Vorteil, daß wirklich alle vorkommenden Fälle mit e.p.S. erfaßt werden.

Da man die antipsychotische Wirkung von Medikamenten nur sehr schwer messen und vergleichen kann, bietet sich auch hier als sichtbarer Vergleichsmaßstab die Affinität der einzelnen Medikamente zu den Stammganglien. Da die Stammhirnwirksamkeit der Neuroleptika beim Menschen parallel der im Tierversuch erzeugten Katalepsie (Courvoisier) geht, läßt sich diese Wirkung auch einigermaßen exakt vergleichen.

Für eine Untersuchung über e.p. Symptomatik bietet sich daher die von HAASE nach diesen Gesichtspunkten aufgestellte Einteilung der Neuroleptika an. Dementsprechend wird aus den folgenden, jeweils den einzelnen Syndromen vorangestellten Tabellen zu erkennen sein

- a) ob es sich um ein starkes oder schwaches Medikament handelt,
- b) nach welcher Dosierung das e.p.S. auftrat und
- c) zu welchem Zeitpunkt der Behandlung.

Beim DDS und der Akathisie wird die Gesamtmenge der bis zum Auftreten dieser Syndrome verabreichten Dosis angegeben, beim Parkinsonoid dagegen das tägliche Dosierungsschema. Die Fall-Nummern sind identisch mit den Zahlen der im Teil "Extrapyramidale Symptomatik" gebrachten Übersichtstabellen.

Sonderfälle:

Fall 45: H.A. ♂, geb. 1933

Diagnose: Chronische Schizophrenie

Behandlung: Taxilan 300 mg/pro die

Nach 3 Monaten stellte sich ein Parkinsonoid ein, das nach zusätzlicher Gabe von 3 x 1/2 Akineton innerhalb von 14 Tagen wieder zurückging. Daraufhin wurde das Akineton wieder abgesetzt. 8 Tage später kam es bei dem Patienten zu einer anfallsartigen Parkinsonstarre. Nach diesem Zwischenfall wurden alle Medikamente abgesetzt.

Fall 58: L.K. ♀, geb. 1937

Diagnose: Hebephrenie

Behandlung: Dipiperon 4 x 4 Drg

Am 8. Tag der Behandlung kam es zu einer Akathisie, die mit 3 x 1/2 Aturban erfolgreich behandelt wurde. 10 Tage nach dem Absetzen des Aturban zeigte die Patientin mehrmals hintereinander Blickkrämpfe. Die Medikamente wurden danach abgesetzt.

Fall 85: K.W. ♀ , geb. 1938

Diagnose: Imbecillität

Behandlung: Ciatyl 20 mg u. 50 mg Truxal /pro die

Am 14. Tag der Behandlung kam es zu einem Tonsillar-
abzeß bei der Patientin mit Temperaturen über 40°C.

Am 16. Tag zeigte die Patientin Trismus, Mimikkrampf
und choreatische Bewegungen. Dieser Fall wird in
Kap. VII,2 noch ausführlicher besprochen.

DS

Phenothiazinderivate Thioxanthin-Ver. Butyrophenone Rauschgifte

Dosis (mg)

Tab. II

schwach Neurocil Mallard Taxilan	mittelstark Neurophen Pryquil	stark Decentan Pandoledil Vesitan	sehrstark Lyogen (Omca)	schwach Truxal Tardam	mittelstark Cintyl	sehrstark Dipi- peron	schwach Haloperidol : Mivastren Reserpin Sedaxcupin Scapasil
T. 500 z. m.		V. 120 D. 24 V. 60.					
T. 1200		R. 25 D. 64	L. 3			H. 5	
		R. 140				H. 6 3/4 H. 15 L. 50 H. 12	
N. 535			L. 300, 15 z. m. L. 240, 11 z. m. L. 4 3/4			H. 10 z. m.	
T. 300	M. 450 z. m.		+ L. 5			H. 20 z. m.	
	N. 225 z. m.		L. 8 z. m.				
N. 900	N. 175 z. m.		L. 25	+ Tra 500		H. 9	

Zeitpunkt
des
Auftretens:
(nach Tagen)

Nun soll im Zusammenhang das Ergebnis der Untersuchung besprochen werden.

Das DDS kam sowohl bei durchschnittlicher, als auch bei hoher und bei niedriger Dosierung vor, wobei über die Hälfte der Patienten (s.Tab.II) unter durchaus behandlungsüblichen Dosen stand.

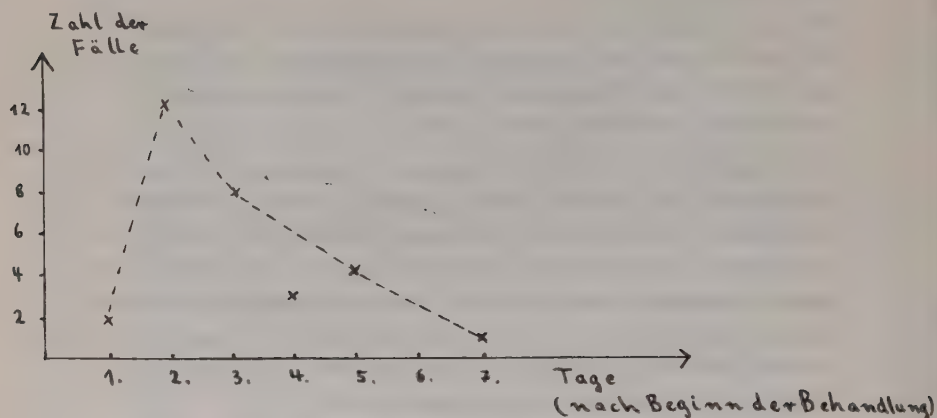
Eine Zunahme des DDS bei höherer Dosierung, wie sie verschiedentlich gefunden wurde (HAASE, SATTES, FRÜHMANN und GROSS) konnte nicht bestätigt werden. Es wurde im Gegenteil gerade bei den Patienten, die mit extrem hohen Dosen behandelt worden waren, verhältnismäßig selten ein DDS festgestellt (z.B. bei Tagesdosen von 18 mg Haloperidol, 120 mg Vesitan, Taxilan 600 mg und 150 mg Megaphen, Taractan 500 mg und 4 mg Lyogen usw.).

Daß durch rasche Dosiserhöhung die Ausbildung eines DDS begünstigt werden kann (HAASE, HÄFNER, AYD), wäre in 2 Fällen (56 und 59), bei welchen es nach Dosiserhöhung jeweils am 5. Tag zu e.p.S. kam, als mögliche Erklärung heranzuziehen. Vielleicht handelt es sich beim plötzlichen Absetzen von Antiparkinsonmitteln sogar um denselben Effekt (s. Sonderfälle 45 und 58).

Im übrigen spricht für die Dosisunabhängigkeit des DDS (s.auch HIPPIUS u. HARTMANN) ferner die Tatsache, daß es bei höherer Dosierung nicht früher und bei niedrigen Dosen nicht später zum DDS kommt.

Die einzig konstante und in der Literatur (HAASE, HÄFNER, DELAY, AYD, FRÜHMANN u. GROSS, SATTES, HIPPIUS u. HARTMANN u.a.) immer wieder bestätigte Aussage über das DDS betrifft den Zeitpunkt des Auftretens. Im allgemeinen tritt diese Reaktion am 2.-5. Tag, niemals aber nach dem 7. Tag der Behandlung auf (von Sonderfällen abgesehen, s.o.). Der 2. Tag ist dabei als Häufigkeitsgipfel anzusehen. Danach nimmt die Häufigkeit ab (s.Kurve).

Fig. 5) Zeitliches Auftreten des DDS:



Reaktionen am 1. Tag bzw. nach einmaliger Gabe des Medikaments sind möglicherweise als allergische Reaktionen aufzufassen. Dafür seien 2 Beispiele angeführt.

Fall 67: R.E. ♂, geb. 1935

Diagnose: Hebephrenie

Der Patient bekam zunächst 3 x 2 mg Haloperidol. Da sich nach 7 Wochen keine Besserung seines psychotischen Zustandes zeigte, wurde auf Truxal 200 mg und 3 mg Lyogen täglich umgesetzt. Am 2. Tag danach kam es zum DDS. Die weitere Behandlung mit 2 x 80 mg Dominal und 2 x 1/2 Akineton verlief komplikationslos. Als ein erneuter Versuch mit Haloperidol gemacht wurde, zeigte der Patient nach der einmaligen Gabe von 15 Tropfen Haloperidol schwere Schlundkrämpfe und Trismus.

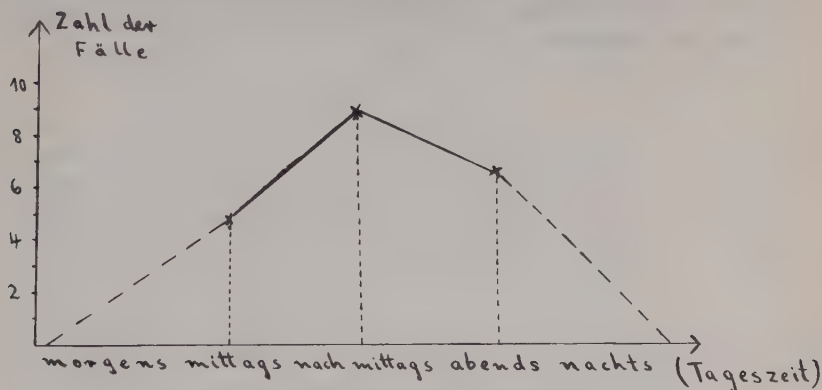
Fall 68: G.H. ♂, geb. 1938

Diagnose: Hebephrenie

Der Patient zeigte bei einer Behandlung mit $3 \times 5 \text{ cm}^3$ Megaphen i.m. am 3. Tag das DDS. Nachdem auf $3 \times 80 \text{ mg}$ Dominal umgesetzt war, kam es am 2. Tag der Behandlung erneut zu DDS. 2 Monate später wurden dem Patienten wegen eines Tobsuchtsanfalls 150 mg Megaphen i.m. injiziert. Wenige Stunden später kam es wieder zum DDS. Dabei handelte es sich jedesmal um einen Mimikkrampf.

Eine weitere interessante Beobachtung ist, daß das DDS bevorzugt in den Nachmittagsstunden auftritt. Dazu die eigenen Ergebnisse:

Fig. 6) Tageszeitliches Auftreten des DDS:



Nur bei 20 Patienten konnte mit Sicherheit der Zeitpunkt des ersten Auftretens ermittelt werden. Nachts und morgens wurden keine DDS festgestellt.

Diese Erscheinung kann nicht alleine mit der Verteilung der Tagesdosis erklärt werden (HAASE), da ja dann abends eine Häufung eintreten müßte. Vielleicht ist dieses Phänomen durch Tagesschwankungen der cerebralen Funktionen zu erklären.

Aus Ergebnis ist nach allem festzuhalten, daß es sich beim DDS um eine individuelle Reaktion auf die Neuroleptika handelt, die sich zwischen dem 2. und 5. Tag der Behandlung manifestiert und dosisunabhängig ist.

Eine gewisse Bestätigung dieses Ergebnisses liegt darin, daß auch bei gleichzeitiger prophylaktischer Gabe von Antiparkinsonmitteln das DDS in den ersten Tagen oder überhaupt nicht auftritt, wie 3 Fälle zeigten, bei denen es trotz gleichzeitigen Akinetongaben am 3. und 5. Tag zu einem DDS kam. (Diese Fälle gehören nicht unmittelbar zu dem Untersuchungsgut, wie eingangs auch betont wurde, werden aber aus Vergleichsgründen mitgeführt.) Ähnliches wird von HÄFNER berichtet, in dessen Untersuchungsgut 30 % der Patienten trotz prophylaktischer Akinetongaben das DDS zeigten.

T a b e l l e I I I

Abhängigkeit des Auftretens der Akathisie von der Art des Medikaments, der Dosishöhe und Dauer der Behandlung

Alv.

thisie

三三三

basis (any)

Tab III

[illegible]

Sonderfall 100: S.A. ♀ , geb. 1916

Diagnose: Chronische Schizophrenie mit erheblichem Defektzustand.

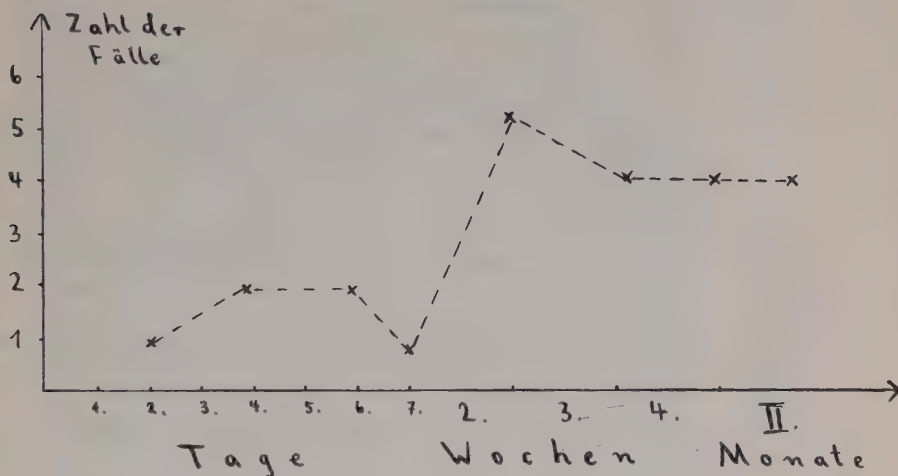
Die Patientin stand unter einer Dauerbehandlung mit täglich 225 mg Megaphen. Nach 4 Monaten war sie deutlich aufgelockert, kontaktfrei, fing an zu sprechen und zu erzählen. Nach 8 Monaten litt sie unter massenhaften Halluzinationen, hypochondrischen Beschwerden und großer Angst. Nach 12 Monaten wurde sie nicht mehr so belastigt, war aber zerfahren und affektarm. Nach 20 Monaten wurde die Patientin kataton, starrte stundenlang an die Decke, aß nichts und war völlig negativistisch. Nach 23 Monaten fühlte sie sich nicht mehr so beeinflußt, war geordnet in ihrem Verhalten, machte Zukunftspläne und schrieb viel nach Hause.

Zur gleichen Zeit beklagte sich die Patientin erstmals über Unruhe in den Beinen, das Sitzen falle ihr schwer, sie müsse sich einfach bewegen, nur in ihrem Oberkörper sei es ruhig. Es war also in diesem Fall nach einer Behandlung von 23 Monaten zu einer Akathisie gekommen, die übrigens nach Absetzen des Megaphen langsam innerhalb von 4-6 Wochen verschwand.

Der erste augenfällige Unterschied zum DDS ist die große zeitliche Spanne, in der mit dem Auftreten einer Akathisie gerechnet werden kann, auch wenn man von dem Sonderfall nach 23 Monaten absieht.

Es verwundert daher nicht, wenn von manchen Autoren (HAASE, DELAY) beschrieben wird, daß die Akathisie - wie das DDS - in den ersten Behandlungstagen auftritt, wenn DELAY auch fand, daß die Akathisie auch der Vorläufer des Parkinsonoids sein kann und dann natürlich später liegt. Von anderer Seite dagegen wurde die Akathisie bis zum 93. Tag beobachtet (AYD). Über die eigenen Ergebnisse gibt am besten die folgende Kurve Auskunft.

Fig. 7) Zeitliches Auftreten der Akathisie:



Es fand sich dabei, daß von den 6 Frühfällen 2 mit Kreislaufschwäche und allgemeiner Unruhe kombiniert waren und 1 Fall gleichzeitig ein Symptom des DDS zeigte.

Von der 2.-5. Woche ist die Häufigkeit etwa gleich und nimmt danach langsam ab.

Bei 7 Patienten, die eine reine Akathisie unvermischt mit anderen e.p.S. zeigten, trat diese zwischen dem 20. und 30. Tag auf.

Das zeitliche Auftreten der Akathisie kann bei niedriger Dosierung früher und bei höherer später liegen, so daß eine direkte Abhängigkeit von der Dosishöhe nicht zu erkennen ist. Bei hohen Dosen und bei starken Neuroleptika scheint die Häufigkeit aber vermehrt (s.auch AYD, HAASE u.a.), wenn auch hier, wie bei den anderen e.p. Symptomen der Disposition der Patienten große Bedeutung zukommt.

Auch die Akathisie (3 Fälle) kann wie das DDS trotz prophylaktischer Gabe von Antiparkinsonmitteln auftreten.

T a b e l l e IV

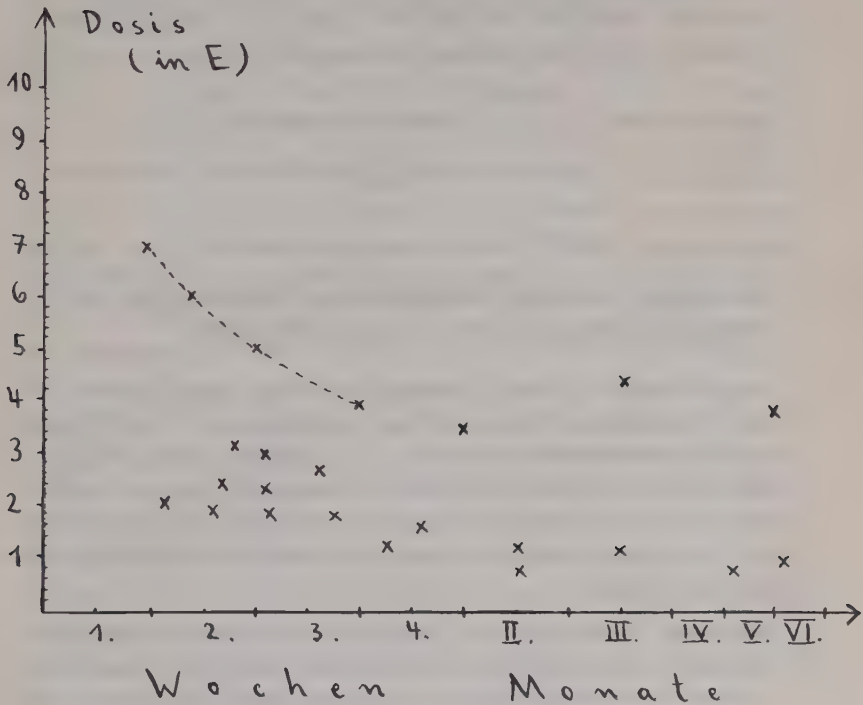
Abhängigkeit des Auftretens des Parkinsonoids von der Art des Medikaments, der Dosishöhe und Dauer der Behandlung.

[illegible]

Eine Dosis - Zeit - Relation wurde für alle Fälle aufgestellt, die mit den Standardpräparaten Chlorpromazin, Reserpin und Haloperidol behandelt worden waren. Als Vergleichsbasis für diese ihre chemischen Gruppen stellvertretenden Medikamente wurden die Angaben von HÄFNER benutzt (s.Tabelle).

Fig. 9) Beziehungen zwischen Dosishöhe und zeitlichem Auftreten des Parkinsonoids.

(1 E = 75 mg Chlorpromazin = 3 mg Reserpin = 5 mg Butyrophenon)



Aus allem bisher Gesagten ergibt sich, daß der Zeitpunkt, an dem das Parkinsonoid auftritt, im Gegensatz zum DDS und der Akathisie deutlich von der Dosierung abhängt, wenngleich eine große individuelle Streuung darin eingeschlossen ist.

Auch die Häufigkeit des Parkinsonoids ist sehr stark dosisabhängig. So wurde z.B. bei einer täglichen Dosierung von 32 mg Chlorperphenazin in 30 % ein Parkinsonoid gefunden (FRÜHMANN u. KALTENBÄCK), während bei 50 mg/pro die fast bei allen Patienten ein Parkinsonoid beobachtet werden konnte (HEINRICH u. RICHERT).

Die Häufigkeit des Parkinsonoids ist jedoch nicht nur von der Dosishöhe, sondern auch von der Stärke des Neuroleptikums abhängig. WAGENSOMMER fang aufgrund einer umfassenden Literaturarbeit folgende Zahlen:

<u>Neuroleptikum</u>	<u>% an Parkinsonoid</u>
schwach	4 %
mittelstark	14 %
stark	30 %
sehr stark	34 %

Fig. 10) Beziehungen zwischen Häufigkeit des Parkinsonoids und Stärke des Neuroleptikums (nach WAGENSOMMER).

Ferner werden in der Literatur als Komplikationsrate beim Parkinsonoid folgende Zahlen angegeben: 10-15 % (ANGST), 38,9 % (WACHSMUTH), 40 % (HALL, JACKSON & SWAIN), und mehr als 50 % nach BROUSOLLE u. ROSIER. Es ergibt sich daher für die Häufigkeit des Parkinsonoids eine grobe Relation zum Dosisanstieg und zur neuroleptischen Stärke des Medikaments.

Aus dieser Sicht werden auch die weit differierenden Zahlenangaben in der Literatur über die Häufigkeit des Parkinsonoids verständlich. Im eigenen Untersuchungsgut lag diese Zahl bei 10,8 %. Es darf allerdings auch beim

Parkinsonoid die individuelle Disposition (DELAY, HAASE, HIPPIUS u. HARTMANN, HOFF, HÄFNER, FREYHAN, AYD u.a.) nicht vergessen werden.

Selbst extrem hohe Dosen müssen nicht zum Parkinsonoid führen (HAASE: 180 mg Fluphenazine, 4000 mg Triflupromazin). AYD berichtet über Behandlungen mit Neuroleptika bis zu 6 Jahren, die komplikationslos verliefen, darunter z.B. 1000 mg Megaphen über 4 Jahre, 64 mg Decentan über 3 Jahre. Im eigenen Untersuchungsgut fanden sich ebenfalls komplikationslose Langzeitbehandlungen von 400 mg Megaphen über 6 Jahre, 24 mg Decentan 3 1/2 Jahre und 6 mg Haloperidol über 18 Monate.

Zu erwähnen ist noch, daß sich trotz prophylaktischer Akinetongabe bei 2 Patienten ein Parkinsonoid bildete.

Ergebnis: Im Rahmen der konstitutionell-dispositionellen Faktoren ist das Parkinsonoid im Gegensatz zu den übrigen e.p.S. ein dosisabhängiges Syndrom.

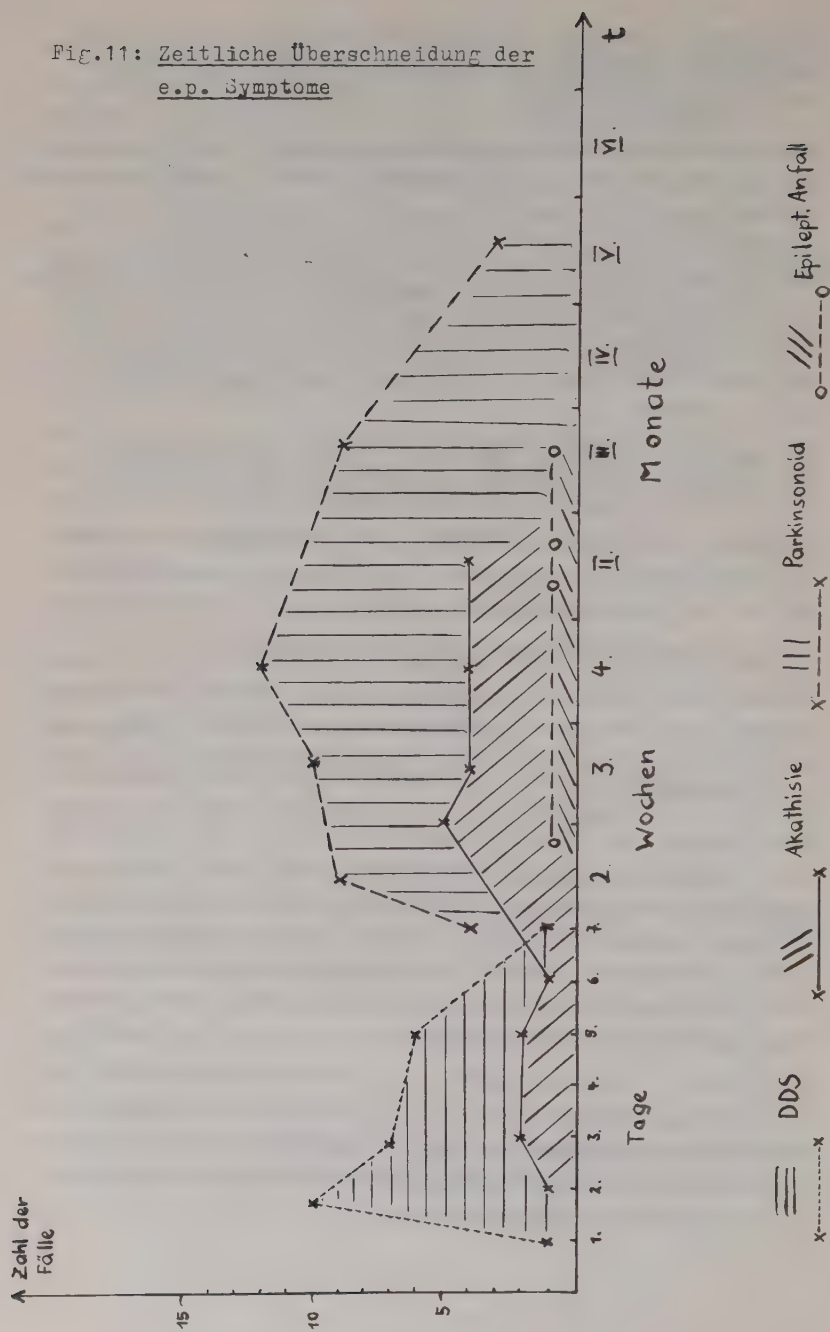
4. Zeitliche Überlagerung der e.p. Symptome

Nachdem die einzelnen Syndrome bisher gesondert betrachtet wurden, soll nun ein zusammenfassender Überblick über die zeitliche Verteilung und den Zusammenhang der e.p.S. gegeben werden.

Das Ergebnis der Einzeluntersuchungen ist, daß das DDS in der ersten Woche und die Akathisie in der 1.-6. Woche der Behandlung vorkommt. Das Parkinsonoid beginnt in der 2. Woche, zeigt um die 4.-6. Woche einen Häufigkeitssgipfel, kann aber auch nach einem halben Jahr noch auftreten. Epileptische Anfälle können innerhalb der ersten drei Monate nach Behandlungsbeginn auftreten.

Daß die e.p. Syndrome kombiniert auftreten können (DDS und Akathisie, Parkinsonoid und Akathisie, DDS und Parkinsonoid) wurde in den Einzelbesprechungen erwähnt und bestätigt nur die öfters gefundene Durchflechtung der Einzelsyndrome (s.auch FLÜGEL, DELAY u.a.).

Fig. 11: Zeitliche Überschneidung der
e.p. Symptome



Interessant wäre nun die Frage, ob es ohne antiparkinsonistische Behandlung zur gleichen zeitlichen Aufeinanderfolge der e.p.S. kommt, wie es umseitige Tabelle zeigt. Eine häufige Beziehung ergibt sich zwischen Akathisie und Parkinsonoid, wobei die Akathisie meist der Vorbote des Parkinsonoids ist. Akathisie zusammen mit dem DDS oder direkt im Anschluß daran wird auch häufiger gefunden.

Ein Patient zeigte alle 3 e.p.S. hintereinander und soll aus diesem Grund hier angeführt werden.

Fall 42: D.J. ♂, geb. 1945

Diagnose: Hebephrenie? Psychopathie?

Behandlung: Decantan 3 x 5 mg i.m.

In der 3. Woche der Behandlung kam der Patient von selbst und beklagte sich wegen unerträglicher Unruhe: "Ich setze mich und muß aufstehen und rumgehen, lege ich mich, dann habe ich auch keine Ruhe. Nachts wache ich wieder auf und habe Schmerzen in den Beinen, das geht schon 2 Wochen so! In der 1. Woche habe ich ein Würgegefühl im Hals gehabt und schlecht Luft gekriegt, ging dann aber wieder weg."

Der Patient machte diese Angaben mit monotoner, schwerfälliger Sprache und zeigte sich dabei völlig amimisch. Außerdem hatte er feinschlägigen Tremor an beiden Händen.- In der Literatur wird von DELAY ebenfalls berichtet, daß alle e.p.S. hintereinander im Verlauf gesehen wurden.

5. Unterschiede in der e.p.Symptomatik bei verschiedenen Medikationen und Präparaten

Diese Frage soll als letzter Punkt unter den "Beziehungen zwischen e.p.Symptomatik und Medikation" untersucht werden. Es konnten dabei nur die chemischen Hauptgruppen der Neuroleptika berücksichtigt werden:

a) Piperazinfreie Phenothiazinpräparate

(Megaphen, Psyquil, Neurocil, Protactyl)

- b) Piperazinhaltige Phenothiazine
(Taxilan, Decentan, Lyogen, Vesitan, Randolectil)
- c) Thiaxanthenderivate
(Truxal, Taractan, Ciatyl)
- d) Butyrophenone
(Dipiperon, Luvatrena, Haloperidol)
- e) Rauwolffia-Präparate (z.B. Reserpin)

In diesen Gruppen sind allerdings schwache und starke Neuroleptika zusammen enthalten, was ebenso wie hohe und niedrige Dosierung einen gewissen Einfluß auf die Häufigkeit der e.p.S. hat. Davon unabhängig wird die Häufigkeit aber auch in starkem Maße von der chemischen Konstitution des verwandten Neuroleptikums beeinflußt.

Wenn man die Gesamtzahl der Fälle, die mit einem bestimmten Medikament behandelt wurden, in Beziehung setzt zu der Zahl der Patienten, die auf dieses bestimmte Medikament ein e.p.S. zeigten, dann ergibt sich für die am häufigsten verwandten Medikamente (jeweils stellvertretend für die Gruppe) folgendes Bild:

	Behandelte Patienten:		
	Gesamt:	mit e.p.S.:	%
Megaphen	205	25	11,9
Rauwolffia	80	18	22,5
Lyogen	71	17	23,9
Haloperidol	41	15	36,6

Fig. 12) Extrapyramidale Komplikationsraten verschiedener Psychopharmaka

Megaphen zeigte also mit Abstand die geringsten e.p.S. (s. auch FREYHAN, der 11 % als Häufigkeitsrate angibt).

Rauwolffiapräparate und Piperazinhaltige Phenothiazinpräparate entsprechen sich etwa in der Komplikationsrate.

Die bei weitem stärkste Affinität zum e.p. System zeigen die Butyrophenone, bei welchen meist auch schon prophylaktisch ein Antiparkinsonmittel gegeben wurde (daher auch die relativ niedrige Zahl der mit Haloperidol behandelten Patienten in obiger Tabelle).

Es soll nun noch auf die medikamentspezifische Ausprägung der e.p. Symptomatik eingegangen werden.

1) Bei den mit Rauwolffiapräparaten behandelten Patienten wurde kein DDS beobachtet, sie stellten aber mit 18 Patienten die meisten Parkinsonoidfälle. Diese Bevorzugung des Parkinsonoids (vgl. STRAUBE u. MELLIWA, FÜNFELD, ANGST, HOLLISTER u.a.) und eine gewisse Neigung zur Akathisie (HAASE, DELAY) sind für die Rauwolffiaalkaloide charakteristisch.

2) Piperazinfreie Phenothiazine und Thioxanthenderivate unterscheiden sich nicht wesentlich. In beiden Gruppen können vereinzelt DDS vorkommen, das bei weitem Überwiegende sind aber Parkinsonoid und Akathisie.

3) Die piperazinhaltigen Präparate zeigen bedeutend häufiger ein DDS (s. auch HIPPIUS u. HARTMANN), daneben treten aber auch Parkinsonoid und Akathisie vermehrt auf.

4) Die Butyrophenone (besonders Haloperidol) zeigen eine auffällig hohe Zahl von DDS, allein mehr als die Hälfte aller DDS-Fälle. Dagegen wurde kaum ein Parkinsonoid beobachtet. Wenn es dazu kam, dann war es ein sehr rasches und stark ausgeprägtes Parkinsonoid.

Es ergibt sich damit folgende Übersicht:

	Phenothiazine (piperazinfrei) u. Thioxanthen-Der.	Phenothiazine (piperazin- haltig)	Rauwolf- fiaalka- loide	Butyro- phenone
DDS	(+)	++	?	+++
Akathisie	+	+	++	+
Parkinsonoid	++	++	+++	+

Fig. 13) Medikamentspezifische Ausprägung der extrapyramidalen Symptomatik

Unterschiede in der Ausprägung eines einzelnen e.p. Syndroms wurden ebenfalls beobachtet. So berichteten FLÜGEL, DELAY und HAASE, daß Reserpin meist zu einem ausgeprägten Parkinsonoid mit Speichelfluß führt, wogegen Megaphen häufig kein volles Parkinsonbild macht, sondern mehr Akinese und Abulie im Vordergrund stehen, was durch die eigenen Beobachtungen ebenfalls bestätigt werden konnte. DELAY bemerkte ferner, daß sich bei Megaphen und Serpasil das excitomotorische Syndrom auf Akathisie, Tremor, Myoklonien und Streckkrampf der Extremitäten beschränkt, während die eigentlichen Symptome des DDS, wie Zungenschlundsyndrom, Blickkrampf, Torticollis usw. praktisch kaum bemerkt wurden.

Ergebnis:

Es konnte gezeigt werden, daß Häufigkeit und Ausprägung der e.p. Symptomatik in starkem Maße medikamentenspezifisch sind.

VI. Behandlung und Prophylaxe der e. p. Symptome

In diesem Kapitel sollen die Behandlungsmöglichkeiten, die weiterzuführende Medikation und die Frage der Prophylaxe beim e.p. Syndrom erörtert werden. Soweit der Verlauf der e.p.S. im Zusammenhang mit der angewandten Behandlung steht, wird auch dieser beschrieben. Ferner werden chronische Fälle und das Problem einer Dauerschädigung betrachtet. Die Besprechung erfolgt nach Syndromen getrennt.

1. Behandlungsmöglichkeit des DDS

a) Die Medikation wird unverändert beibehalten:

In einem Fall, der ertragliche Schlundsteife und Trismus zeigte, wurde so zugewartet, und das DDS verschwand von

selbst (s.auch HAASE, HIPPIUS, HÄFNER, DELAY, AYD u.a.) nach 2 Tagen. In der nachfolgenden Zeit kam es hier auch nicht mehr zu anderen e.p.S., wogegen bei zwei anderen Fällen das DDS zwar auch von selbst verschwand, sich aber eine Akathisie einstellte.

b) Die Medikation wird abgesetzt:

In allen Fällen verschwand das DDS innerhalb der nächsten 24 Stunden. Öfters wurde von dieser Methode Gebrauch gemacht, wenn die Patienten bereits prophylaktisch Antiparkinsonmittel erhalten hatten. Ansonsten ist aber eine Unterbrechung der neuroleptischen Therapie gerade in den ersten Tagen unerwünscht (FLÜGEL).

c) Reduzierung der Medikation:

Dies Verfahren erscheint am unwirksamsten. Es ist dabei zu bedenken, daß das DDS ohnehin nach ein bis zwei Tagen von selbst verschwinden kann. Für das Umsetzen auf ein schwächeres Neuroleptikum gelten dieselben Überlegungen.

d) Medikamentöse Couplierung des DDS:

Eine Unzahl von Präparaten, wie Effortil, Novadral, Evipan, SEE, Eunarcon, Promethazin, Calcistin (FRÜHMANN u. GROSS) bzw. Ca-Injektionen bei tetanoiden Zuständen (GREVE), Magnesiumsulfat und Spasmolytica wurde mit unterschiedlichem Erfolg versucht. Gelegentlich wurde sogar nach einer NaCl-Injektion ein Erfolg beobachtet (FLÜGEL). Ein gewisser Erfolg läßt sich mit Sedativa, wie Dominal, Dolantin und Luminal erzielen, wie sich im eigenen Untersuchungsgut zeigte, wo bei 3 Fällen nach i.v.Injektion von Luminal das DDS in den nachfolgenden Stunden verschwand. In einem Fall erzeugten allerdings hohe Dosen von Dominal ihrerseits wieder ein DDS.

Gute und sichere Erfolge werden dagegen mit den üblichen Antiparkinsonmitteln bzw. Parasympathicolytica (Akineton, Artane, Aturban, Belladonnapräparate, Orphenadrine, Coffein, Cogentin, Dicaptolderivate u.a.) verzeichnet (s.auch AYD,

DELAY, HÄFNER, FREYHAN, PÖLDINGER, KULENKAMPPFF u. TARNOW). Werden diese Medikamente oral verabreicht bei unveränderter Dosishöhe des Neuroleptikums, so ist der Erfolg unsicher, besser dagegen, wenn gleichzeitig das Neuroleptikum reduziert wird.

Die sicherste und fast augenblicklich wirksame Methode ist die i.v. Injektion derartiger Antiparkinsonmittel, die besonders bei anfallsartigem DDS, den subjektiv sehr quälenden Formen und dem Streckkrampf sehr gute Erfolge zeigt. Meist löst sich das DDS bereits unter der Spritze, spätestens aber nach 2 Stunden.

Die nach der Coupierung des DDS fortgesetzte Medikation hängt natürlich in erster Linie davon ab, wie das DDS unmittelbar behandelt wurde. Führte eine der unmittelbaren Behandlungsmethoden zum Erfolg, so wird die Behandlung auch entsprechend fortgesetzt. Mußte sie dagegen unterbrochen werden, so empfiehlt es sich beim Wiederbeginn der Behandlung entweder das gleiche oder ein anderes schwächeres Neuroleptikum in einschleichender Dosierung bei gleichzeitiger Verabreichung von Antiparkinsonmitteln zu geben. Damit kann in den meisten Fällen ein Erfolg erzielt werden.

Wenn man bedenkt, daß auch prophylaktische Gabe von Antiparkinsonmitteln keinen absoluten Schutz vor dem DDS bedeutet, ergibt sich sofort, daß die Frage einer Prophylaxe nicht einfach zu beantworten ist. Stoßartige Anfangsdosierung zur Verhinderung des DDS hat sich nicht bewährt (GREVE). Im allgemeinen wird aber einschleichende Dosierung (DELAY, AYD u.a.) unter Umständen verbunden mit prophylaktischer Gabe von Antiparkinsonmitteln empfohlen. Bei dieser Kombination wurden sogar weniger DDS beobachtet (BIESTER, COIRAULT, SATTES, GROSS, FRÜHMANN u.KALTENBÄCK).

A n h a n g:

In diesem Zusammenhang soll die Frage eines chronischen DDS erörtert werden. Darunter wird ein DDS verstanden, das

auch nach Absetzen der Medikation immer wieder auftritt.
In diesem Untersuchungsgut fand sich nur ein solcher Fall.

Fall 59: S.K. ♀ , geb. 1935

Diagnose: Paranoid halluzinatorische Schizophrenie

Behandlung: Lyogen 3 x 1 mg i.m.

Vom 3. Tag der Behandlung ab bekam die Patientin 4 x 2 mg per os. Am Nachmittag des 5. Tages bekam die Patientin Schauanfälle, Trismus und Tremor beider Hände. Daraufhin wurde alles abgesetzt. In den folgenden 3 Tagen kam es immer wieder zu anfallsweisen Zitterzuständen mit Schweißausbruch und Krampf der Kiefermuskulatur. Am 3. Tag waren sogar die Anfallszustände gehäuft. Am 5. Tag verschwand schließlich auch der Tremor. Danach blieb die Patientin symptomfrei.

Von einem chronischen DDS infolge eines Dauerschadens kann also dabei nicht gesprochen werden, wohl aber von einer verlängerten Irritierbarkeit des e.p.Systems.

2. Behandlungsmöglichkeiten der Akathisie

a) Die Medikation wird unverändert fortgesetzt:

Dabei bildet sich die Akathisie von selbst wieder zurück, frühestens nach 3 Tagen, spätestens nach 4 Wochen. Die Unruhe kann während dieser Zeit gleichmäßig sein oder sich steigern. In einigen Fällen war sie für 2-3 Tage unerträglich, ließ dann von selbst wieder nach, intermittierte dann aber noch mehrmals jeweils wieder für 2-3 Tage. In den meisten Fällen gesellt sich allerdings ein Parkinsonoid hinzu, das dann allein bestehen bleibt.

b) Sedativa

Zusätzliche Gaben von Sedativa vermögen zwar die begleitende Schlaflosigkeit einigermaßen zu beherrschen, beeinflussen aber die Akathisie nicht wesentlich, wenn auch HAASE von einer Linderung der Akathisie durch kleine Barbituratgaben spricht und GROSS, FRÜHMANN und KALTENBÄCK

Luminal sehr empfehlen.

c) Antiparkinsonmittel

Diese zeigen nur sehr mäßigen Erfolg, wenn die Medikation sonst unverändert fortgesetzt wird. Oft wird nur das gleichzeitig bestehende Parkinsonoid beeinflusst, während die Akathisie bleibt.

d) Reduzieren der Medikation scheint den Verlauf nicht abzukürzen, macht die Akathisie aber wesentlich erträglicher.

e) Umsetzen auf ein schwächeres Medikament führt innerhalb von einigen Tagen zu einer deutlichen Besserung.

f) Absetzen aller Medikamente hat den weitaus besten und schnellsten Erfolg. Die Patienten geben manchmal prompt, spätestens aber nach 2-3 Tagen eine spürbare Erleichterung an.

Die Akathisie ist, wenn man vom Absetzen der Medikation absieht, was eine Unterbrechung der Therapie bedeutet, recht schwierig zu behandeln (s.auch AYD). Als die besten Methoden sind Umsetzen oder Reduzieren der Medikation bei gleichzeitiger Gabe von Antiparkinsonmitteln oder Sedativa anzusehen, wobei sich Dominal besonders bewährt hat (GREVE). Für die Prophylaxe gilt dasselbe wie beim Parkinsonoid (s.Kap. VI, 3).

3. Behandlungsmöglichkeiten des Parkinsonoids

a) Die Medikation unverändert fortzusetzen wurde bei keinem Fall versucht, da sich das Parkinsonoid bekanntlich unter gleichbleibender Medikation langsam ausbildet und an Stärke bis zur Unerträglichkeit zunehmen kann. Eine spontane Rückbildung eines Parkinsonoids wurde allgemein in der Literatur nicht beobachtet. Es ist nur ein Fall (MERTENS u.FISCHER) bekannt, bei welchem sich ein abulisch-hypokinetisches Syndrom von selbst zurückbildete. Diese Methode ist daher beim Parkinsonoid nicht angezeigt im Gegensatz zum DDS,

der Akathisie und den epileptischen Anfällen, die alle bei gleichbleibender Medikation von selbst verschwinden können.

b) Kreislaufmittel zu geben, ist eine Methode, die bei den anderen e.p.S. nicht in Frage kommt. Hier wurde sie in 2 Fällen mit gutem Erfolg angewandt.

In einem Fall, einer präsenilen Demenz mit vermutlicher Cerebralsklerose milderte sich der medikamentöse Parkinson deutlich, aber eine gewisse Hypokinese und Amimie verschwanden trotz 6-wöchiger zusätzlicher Gabe von Antiparkinsonmitteln nicht. Erst als Effortil und Vitaminpräparate zur Hebung des schlechten A.Z. gegeben wurden, verschwanden auch diese Symptome.

Der 2. Fall zeigte ebenfalls trotz Antiparkinsonmitteln erst unter einer Herz- und Kreislauftherapie mit Digitalis, Peripherin und Effortil eine völlige Rückbildung des Parkinsonoids.

Es empfiehlt sich also offensichtlich bei arteriosklerotischen Patienten und bei Patienten mit Herzleiden gleichzeitig mit der Gabe von Antiparkinsonmitteln auch eine richtige Kreislauftherapie zu treiben, was übrigens auch zur Unterstützung der psychiatrischen Pharmakotherapie dient (BIESTER).

c) Reduzieren der Medikation bringt das Parkinsonoid meist auf ein erträgliches Maß, gibt aber nicht immer befriedigende Ergebnisse. Z.T. mußten die Dosen so stark reduziert werden, daß sie praktisch nicht mehr neuroleptisch wirksam waren, zum andern Teil mußte schließlich doch abgesetzt werden.

d) Umsetzen auf ein neuroleptisch schwächeres Medikament ist eine Methode, die mit manchen Mängeln behaftet ist. Entweder dauert die Rückbildung sehr lange (3-4 Monate) oder es stellt sich schon nach 4-6 Wochen ein wiederholtes Parkinsonoid auf das neue Medikament ein.

e) Absetzen der Medikation ist die schnellste und sicherste Lösung, die nur den Nachteil hat, daß die neuroleptische Therapie ebenfalls unterbrochen wird. Diese Methode ist auch nur selten notwendig, bleibt aber als ultima ratio, wenn das Parkinsonoid gegenüber den anderen Behandlungsversuchen refraktär geblieben ist.

f) Zugabe von Antiparkinsonmitteln leistet meist gute Dienste (DELAY, AYD, HIPPIUS, HARTMANN, ECKMANN u.a.). Absetzen der Medikation und lediglich Gabe eines Antiparkinsonmittels (evtl. i.v.) kommt nur bei sehr schweren Fällen von Parkinsonoid in Frage. Sonst ist die Rückbildungszeit des Parkinsonoids dadurch nicht verkürzt gegenüber dem bloßen Absetzen und beträgt auch etwa 2-14 Tage.

Umsetzen oder Reduzieren der Medikation bei gleichzeitiger Gabe von Antiparkinsonmitteln zeitigten dagegen gute Ergebnisse.

Bei unveränderter Medikation zusätzlich Antiparkinsonmittel zu geben, ist natürlich die ideale Methode, da die neuroleptische Therapie dabei unangetastet bleibt. Die Rückbildungszeit liegt dabei zwischen dem 3. Tag und der 6. Woche. Ist auf diese Weise, die als erstes versucht werden sollte, keine Besserung eingetreten, so bleiben immer noch die anderen Methoden übrig.

g) Zur Unterstützung der Therapie können auch gymnastische Übungen herangezogen werden.

Das Problem beim Parkinsonoid liegt nicht so sehr in der Beherrschung dieses Syndroms als mehr in der Frage der weiterzuführenden Medikation bei Dauerbehandlungen. Daher soll auf diese Frage auch ausführlich eingegangen werden.

Fortgesetzte Medikation beim Parkinsonoid

Zur weiteren Behandlung nach Coupierung des Parkinsonoids eignet sich praktisch nur eine Behandlung mit gleichzeitiger Gabe von Antiparkinsonmitteln, unabhängig davon, auf

welche Art das Parkinsonoid direkt angegangen wurde.
Es ergeben sich daher zwei Möglichkeiten:

a) Gabe von Antiparkinsonmitteln nach Bedarf

Wenn die Verabreichung nur für 1-2 Wochen oder solange, bis das Parkinsonoid verschwunden ist, geschieht, bleibt zwar der Patient für etwa 7 Tage bis 4 Wochen symptomfrei, dann kommt es aber erneut zum Parkinsonoid, wie mehrere Fälle dieses Krankengutes zeigten. In dieser Weise kann mehrmals (bis 6 mal) hintereinander verfahren werden, bei 4 Fällen wurde dabei aber die Rückbildungszeit deutlich länger (4-6 Monate) und es konnte schließlich nur noch durch Absetzen der Medikamente eine vollständige Rückbildung erreicht werden.

b) Dauernde Verabreichung von Antiparkinsonmitteln

In einigen Fällen wurde diese Behandlung über 8-14 Monate weitergeführt, ohne daß es wieder zum Parkinsonoid kam. Danach wurde dann meist ein anderes Medikament zur Behandlung der Psychose ausprobiert. In dieser Weise scheint daher eine erfolgreiche Weiterbehandlung möglich, wenngleich auch das nur mit Einschränkung gilt.

In 3 Fällen stellte sich nämlich nach erfolgreicher Anfangsbehandlung des Parkinsonoids bei gleicher Medikation und dauernder Gabe von Antiparkinsonmitteln nach 5-6 Monaten erneut ein Parkinsonoid ein. Vielleicht hängt diese Erscheinung mit dem Verhältnis der Dosierung des Neuroleptikums und des Antiparkinsonmittels zusammen. Für Decentan scheint das wirksame Verhältnis (d.h.: neuroleptische Wirkung aber keine e.p.S.) folgendes zu sein:

$$\frac{\text{Decentan (mg)}}{\text{Akineton (mg)}} = \frac{3}{1}$$

(s. auch GROSS, FRÜHMANN und KALTENBÄCK).

Für die Frage eines Dauerschadens am e.p.System ergibt sich, daß auch in den hartnäckigsten Fällen durch Absetzen der Medikamente die e.p.S. zum völligen Verschwinden gebracht werden konnten.

In einem Fall wurde nach geringer Reduzierung des Neuroleptikums und gleichzeitiger Gabe von Antiparkinsonmitteln zwar das schwere Parkinsonoid gemildert, aber wegen des guten antipsychotischen Effekts für weitere 21 Monate eine gewisse Hypokinese und Amimie in Kauf genommen werden. Als dann abgesetzt wurde, bildeten sich auch diese innerhalb 6 Wochen völlig zurück.

Das Parkinsonoid ist daher als ein reversibles e.p.Syndrom aufzufassen (s. auch HAASE, DELAY, AYD, HÄFNER u.a.), auch wenn es Stimmen gibt, die eine evtl. Dauerschädigung des e.p.Systems noch heute in Erwägung ziehen (LUNN u.a., 3. Kongreß für Psychiatrie, München 1962). - HAASE berichtet, daß es auch bei einem Teil der Fälle von selbst zum Rückgang der feinmotorischen e.p.Symptome bei weitergeführter Behandlung kommt. Als Ursache wird dabei eine Umstellung der Psychomotorik angenommen. Allerdings ist diese Frage noch nicht ganz geklärt.

Für die Prophylaxe empfehlen sich im großen und ganzen die Richtlinien von HARTMANN und HIPPIUS:

a) Anpassung an den Kurverlauf, individuelle Dosierung und Reduzierung bis höchstens noch feinmotorische e.p.S. vorhanden sind. Diese Anpassung der Medikation beruht vor allem auf der Überlegung, daß es bei späterer Dosissteigerung nicht unbedingt doch noch zum Parkinsonoid kommen muß, schließlich reagiert die bei weitem überwiegende Mehrheit der Patienten überhaupt nicht mit grobmotorischen e.p.S.

b) Auswahl der Medikamente

Dabei kann man entweder eines der neuroleptisch schwachen Medikamente nehmen oder ein Medikament, das weniger häufig e.p.S. macht (s.Kap.V,5).

c) Schließlich stehen auch noch Kombinationspräparate mit einem Parasympathicolytikum wie Megaphen compos. und Phasein f. oder mit einem zentralen Stimulans wie Vesitan zur Verfügung.

Eine saubere und kontrollierte Pharmakotherapie besteht demnach zunächst in einer rein neuroleptischen Behandlung. Treten e.p.S. auf, die durch Variieren in der neuroleptischen Medikation nicht zu beheben sind, dann kann ohne weiteres eine Behandlung mit Antiparkinsonmitteln abgeschlossen werden.

Bei Medikamenten mit hoher e.p. Komplikationsrate ist es jedoch zweckmäßig, für alle Fälle prophylaktisch Antiparkinsonmittel zu verabreichen. Unter dieser Methode wurden auch weniger Fälle mit e.p.S. gesehen (s. auch HÄFNER, BIESTER), was allerdings fast nur die Akathisie und besonders das Parkinsonoid betrifft.

Abschließend soll noch ein Überblick über den Verlauf des Parkinsonoids vor und unter der Behandlung gegeben werden.

1) Eine deutliche Beziehung besteht zwischen der Art, wie sich ein Parkinsonoid einstellt und wie es sich zurückbildet.

a) Ein rasch einsetzendes frühes Parkinsonoid (1.-2. Woche), das auch praktisch immer ein starkes Parkinsonoid ist, bildet sich nach Behandlung oder Absetzen auch sehr rasch zurück (2-10 Tage). (Die Rückbildungszeit gilt nur für die ausgeprägte Symptomatik des Parkinsontotalbildes).

b) Fängt man die Anfangssymptome eines beginnenden Parkinsonoids rechtzeitig ab, so verschwinden sie bereits wieder nach 2-3 Tagen.

c) Das mittlere Parkinsonoid, das sich in der 3.-6. Woche einstellt und auch die häufigste Form ist, braucht unter der Behandlung durchschnittlich 1-2 Wochen zur Rückbildung.

d) Das sich verspätet (6.-12. Woche) einstellende und langsam ausbildende Parkinsonoid, das meist in der Form eines abulisch-akinetischen Syndroms auftritt, ist verhältnismäßig schwer zu beherrschen. Da es sich schleichend einstellt, wird auch mit der Behandlung meist erst spät begonnen und es dauert im Durchschnitt 4-6 Wochen bis zur völligen Rückbildung.

e) Am schwersten, meist nur durch Absetzen zu beherrschen, ist das verhältnismäßig schwach ausgeprägte Parkinsonoid, das sich erst im 4-6. Monat einstellt und zur Rückbildung 6 Wochen bis 3 Monate braucht.

Ergebnis:

Je rascher und früher ein Parkinsonoid eintritt, desto schneller bildet es sich auch unter der Behandlung zurück. Spät einsetzende und sich langsam ausbildende Formen haben eine verlängerte Rückbildungszeit.

2) Unterschiede im Verhalten der einzelnen Symptome des Parkinsonoids

a) Schnell verschwinden die starken Symptome, wie Speichelfluß, starre Haltung, kleinschrittiger Gang, Rigor und Propulsion. Das Parkinsontotalbild ist daher meist schon nach einigen Tagen verschwunden.

b) Langsam bilden sich die zähe Antriebs- und Bewegungsarmut bei echtem abulisch-akinetischem Syndrom zurück (4-6 Wochen).

c) Kommt es zu einem Parkinsontotalbild, dann wird die ausgeprägte Symptomatik sehr schnell coupiert, oft erweisen sich aber Hypokinese, Amimie und Tremor, die als Frühsymptome sehr leicht zu beherrschen sind, dann als besonders hartnäckig und bilden sich erst 14 Tage bis 3 Wochen später zurück.

Verschwinden diese Symptome auch 3 Wochen nach der Rückbildung des medikamentösen Parkinson noch nicht, so ist das als Zeichen für eine unzureichende Behandlung zu werten. Der Tremor bildet sich als letztes e.p.S. zurück und ist manchmal nur durch Absetzen zu beherrschen (s.auch RÜTHER u. THEIS).

Ergebnis:

Als erstes bilden sich die ausgeprägten Symptome des medikamentösen Parkinsontotalbildes zurück, dann folgen mit 1-3wöchiger Verspätung Hypokinese und Amimie. Als letztes verschwindet an e.p.S. nach 6 Wochen bis 3 Monaten der Tremor, wenn er nicht überhaupt therapieresistent ist.

VII. Die dispositionellen Faktoren beim e.p. Syndrom

Im Folgenden wird untersucht, ob es Bedingungen gibt, die das Auftreten von e.p. Symptomen begünstigen, den Verlauf erschweren oder die Rückbildung verzögern.

1. Organische Hirnerkrankungen

Speziell auf das untersuchte Krankengut bezogen waren es schwere Geburten mit frühkindlicher Hirnschädigung (darunter ein Little'sches Syndrom), verzögerte Entwicklung und Krampfen in der Kindheit, angeborener Schwachsinn (nicht familiär), Cerebralsklerose, Schädel-Hirntraumen und Meningoencephalitiden.

Daß das Auftreten von e.p.S. bei cerebralen Schäden aller Art begünstigt ist (HAASE), konnte nicht nachgewiesen werden. Im einzelnen konnte kein Beweis dafür erbracht werden, daß 1) DDS, Akathisie und Parkinsonoid bereits bei sehr niedrigen Dosen auftreten, 2) früher auftreten als bei den übrigen Fällen (wie es FRÜHMANN und GROSS beschrieben haben), 3) sich durch besondere Stärke auszeichnen.

Der Verlauf der e.p.S. unterschied sich in nichts von den übrigen Fällen.

Einzig die Rückbildung zeigte gewisse Unterschiede. In zwei Fällen mit schwerer Geburt und frühkindlicher Hirnschädigung blieb, nachdem sich das DDS in 1-2 Tagen rasch zurückgebildet hatte, für weitere 10 Tage (4 Wochen) eine choreatiforme Bewegungsunruhe zurück, die sich dann aber auch schließlich zurückbildete. Ein weiterer Fall mit Cerebralsklerose verhielt sich ähnlich (nach 1 Tag verschwand das DDS, nach 4 Wochen die choreatiforme Unruhe und die iterativen Armbewegungen). Bei 3 Patienten (Cerebralsklerose, Encephalitis epidemica und schweres offenes Hirntrauma), die unter neuroleptischer Behandlung ein Parkinsonoid zeigten, war die Rückbildung deutlich verzögert

(Rigor nach 6 Wochen, Hypokinese nach 2 Monaten und Tremor nach 5 Monaten !) aber doch nach Absetzen aller Medikamente vollständig.

Aus dem übrigen Krankengut fanden sich genügend Fälle (72) mit organischen Hirnerkrankungen, die z.T. zur Beherrschung der Unruhe- und Erregungszustände mit hohen Dosen von Neuroleptika behandelt worden waren, ohne daß es überhaupt zu e.p.S. gekommen war. Van der SPEK teilt sogar mit, daß es gerade bei der Behandlung von Schwachsinnigen mit Neuroleptika viel weniger zum Auftreten von e.p.S. kommt. In diesem Sinne teilen auch MERTENS und FISCHER mit, daß selbst manifest Parkinsonkranke nicht besonders empfindlich seien. Auch HAASE konnte beim postencephalitischen Parkinson und beim Altersparkinson keine erhöhte Anfälligkeit gegenüber der e.p.Wirkung der Neuroleptika nachweisen.

Im eigenen Untersuchungsgut konnten diese Beobachtungen an 7 Patienten bestätigt werden. Es handelte sich dabei um 4 defektschizophrene Patienten, die gleichzeitig einen Altersparkinson aufwiesen (vorher keine oder nur zeitweilig neuroleptische Therapie!). Die Behandlungsdosen zwischen 200 mg Taxilan/pro die über 1 Jahr und 10 mg Randolectil + 2 mg Serpasil über 1 1/2 Jahre führten zu keiner Verschlechterung des Parkinsons. 3 Patienten mit postencephalitischem Parkinson standen ebenfalls über 1-2 Jahre unter neuroleptischer Behandlung mit durchschnittlichen Dosen. Das Parkinsonbild blieb unverändert. Zu erwähnen ist noch, daß sich 26 Patienten, die vorher in dem Anstaltsaufenthalt eine E-Schockbehandlung durchmachten, in bezug auf die e.p.S. unter neuroleptischer Behandlung genau so verhielten, wie die übrigen Patienten.

2. Andere körperliche Erkrankungen (Kontraindikationen)

Es wurden alle vorkommenden Erkrankungen der Patienten notiert, mögliche Beziehungen waren aber nur bei allergischen Erkrankungen, Stoffwechsel- und Leberkrankheiten, bei reduziertem A.Z. durch konsumierende Erkrankungen, bei Herz- und Kreislaufschäden und bei akuten Infekten zu erwarten.

a) Nur 2 Patienten (mit normalem Verlauf der e.p.S.) hatten Erkrankungen aus dem allergischen Formenkreis (1 Asthma bronchiale, 1 Arzneimittelexanthem). Es ist daher nicht ohne weiteres anzunehmen, daß Patienten mit allergischen Erkrankungen e.p. disponiert wären, wenngleich es manchmal den Anschein hat, als ob es sich vielleicht beim DDS um eine allergische Reaktion auf das Neuroleptikum handeln könnte (s.Kap.V, 1).

b) Patienten mit Stoffwechselkrankheiten (hier Diabetes und Hyperthyreose) zeigten bei normaler Behandlung ihres Grundleidens keine Abweichungen gegenüber den anderen Patienten (s.auch KRÖGER).

c) Patienten mit reduziertem A.Z. (schweres Emphysem-Asthma, Lungen Tbc, Lebercirrhose) antworteten bereits bei sehr geringen Dosen mit e.p.S., die sich beim Parkinsonoid sehr langsam wieder zurückbildeten und beim DDS sehr qualvoll für die Patienten waren.

d) Bei Herz- und Kreislauferkrankungen sprechen die Patienten entweder sehr leicht mit e.p.S. an oder die Rückbildung ist verzögert und trotz gleichzeitiger Gabe von Antiparkinsonmitteln oft erst zu erreichen, wenn zusätzlich Kreislaufmittel gegeben werden. Während der e.p. Symptomatik kommt es ferner leicht zum Kollaps (bes.beim DDS). Daher erscheinen diese Patienten auch sehr gefährdet (vgl. FÜNFELD, HÄFNER).

e) Akute Infekte

In 2 Fällen wurde nach 2 (4) monatiger Behandlung mit starken Neuroleptika beim aufflammenden Infekt (Pleuritis, Bronchopneumonie) wie üblich abgesetzt. Nach 14tägiger Penicillinkur wurde mit gleicher (reduzierter) Medikation weiter behandelt. Bei gleicher Behandlung trat am 4. Tag das DDS auf, bei reduzierter Medikation nach einer Woche ein Parkinsonoid.

In einem anderen Fall wurde ein Patient mit einem Zahngeschwür unter gleichzeitiger Penicillinbehandlung auch

neuroleptisch behandelt. Am 2. Tag zeigte er ein DDS, nachdem derselbe Patient einige Zeit vorher eine wesentlich höhere Dosis dieses Neuroleptikums ohne Komplikationen vertragen hatte.

In einem Fall wurde während eines Tonsillarabszesses (41°C) die neuroleptische Behandlung weitergeführt. 2 Tage nach dem Temperaturanstieg am 16. Tag! der neuroleptischen Behandlung kam es zum DDS.

Im Anschluß ergibt sich die Frage, ob irgendwelche Krankheiten durch das e.p.Syndrom verschlimmert oder gar hervorgerufen werden können.

a) Bestehende organische Hirnschäden wurden durch das e.p. Syndrom nicht verschlimmert. In keinem Fall wurde der neurologische Befund verschlechtert.

b) Sind die Stoffwechselkrankheiten zureichend behandelt, so kann diese Frage ebenfalls verneint werden, andernfalls muß man sie allerdings als Kontraindikation einer neuroleptischen Therapie ansehen (s.auch FÜNFGEDEL).

c) Bei Herz- und Kreislaufkrankheiten und reduziertem A.Z. stellt das e.p. Syndrom eine zusätzliche Belastung für den Patienten dar, unter der es zu einer erheblichen Verschlechterung des A.Z. und zu Kreislaufkrisen kommen kann. Es empfiehlt sich daher, vor Beginn einer neuroleptischen Therapie den A.Z. der Patienten zu heben und sie mit Kreislaufmitteln zu behandeln.

d) Thrombosen

HÄFNER und BREHM beobachteten bei 3,3 % ihrer Patienten unter neuroleptischer Behandlung eine Thrombose, wovon es in 0,6 % zu einer tödlichen Thromboembolie kam. KRÖGER fand, daß bei Bettlägerigen und Patienten mit bereits bestehendem varikösen Symptomkomplex die Gefahr der Thromboembolie erheblich zunimmt. In diesem Patientengut mußten 5 Patienten während der neuroleptischen Behandlung wegen einer Thrombose behandelt werden.

Zwei dieser Fälle zeigten dabei keinerlei grobmotorische e.p.S.

Bei den drei übrigen Fällen läßt sich jedoch vermuten, daß ein sechswöchiges Parkinsonoid bzw. ein dreimonatiges abulisch-akinetisches Syndrom die Ausbildung einer Thrombophlebitis begünstigte und in einem Fall ein direkter Zusammenhang mit der gleichzeitig auftretenden Gliedersteife und den Schmerzen in den Beinen bestand.

GRAHMANN und SUCHENWIRTH fanden bei je 30 Patienten eine Thrombose, vor allem bei den Patienten, die wegen starker Erregung schnell ruhig gestellt werden mußten. Als Ursache nehmen sie eine venöse Stase an, die entweder durch eine allgemeine Weiterstellung der Gefäße oder unspezifisch durch die Ruhigstellung der Patienten bedingt ist.

Fig. 14) Kontraindikationen einer neuroleptischen Therapie

E P S:	Auftreten begünstigt	Verlauf kompliziert	Rückbildung verzögert
1 Herz-Kreislauf- störung	+	+	+
2 Reduzierter A.Z.	+	+	+
3 Thrombophlebitis		+	
4 Akuter Infekt	+	(+)	(+)
5 Cerebrale Schäden	(+)	(+)	+
6 Stoffwechsel- krankheiten	(+)	(+)	(+)

(Die Zahlen 1 - 6 wurden nach der Wichtigkeit der Kontraindikation geordnet.)

3. Konstitution

HAASE und WAGENSOMMER geben eine größere Häufigkeit an e.p.S. bei Leptosomen an.

In diesem Krankengut waren 49 der genau erfaßten 101 Patienten mit e.p.S. leptosom, 35 pyknisch und 17 athletisch. Jeder Konstitutionstyp zeigte alle e.p.S., eine besondere Bevorzugung eines Syndroms bei einer bestimmten Konstitution ließ sich nicht ermitteln. Für eine gültige Aussage wäre zu berücksichtigen, daß der größte Anteil der Behandelten Schizophrene sind, bei denen ja nach KRETSCHMER bekanntlich der leptosome Typ überwiegt. Da auch die Einordnung zu einer bestimmten Konstitution nicht immer leicht ist, erscheint eine Aussage nicht von großem Wert.

4. Geschlecht

Eine Aussage ist nur beschränkt möglich, da auf den Männer- und Frauenabteilungen z.T. verschiedene Medikamente gegeben wurden. Auch gibt es keine allgemein verbindlichen Richtlinien für die Dosierung, so daß auch diese innerhalb einer Anstalt recht verschieden gebraucht wird.

Für das Psychiatrische Landeskrankenhaus Gießen ergab sich aber ein annähernd homogenes Patientengut, da die auf den Männer- und Frauenabteilungen angewandten Medikamente dieselben waren und auch keine wesentlichen Unterschiede in Dosishöhe und Behandlungsverfahren bestanden.

Fig. 15) Extrapyramidale Komplikationsrate bei männlichen und weiblichen Patienten des Psychiatrischen Landeskrankenhauses Gießen

	Behandelte Patienten	Patienten mit e.p.S.	%
M ä n n e r	188	28	14,9
F r a u e n	221	51	23,0
G e s a m t	409	79	19,3

Es ergibt sich also bei der Gesamtbetrachtung der e.p.S. ein Verhältnis von Frauen : Männern = 3:2

Von AYD wird angegeben, daß zwar beim Parkinsonoid und der Akathisie das Geschlechtsverhältnis von 2:1 zutrifft, es sich beim DDS aber genau umgekehrt verhält.

Da beim DDS die Medikation im Verhältnis zur individuellen Disposition der Patienten nur eine untergeordnete Rolle spielt (im Gegensatz zum Parkinsonoid) wird hier daher ein Gesamtquerschnitt beider Landeskrankenhäuser gegeben.

Fig. 16) Häufigkeit des dystonisch-dyskinetischen Syndroms bei männlichen und weiblichen Patienten der Psychiatrischen Landeskrankenhäuser Gießen und Herborn

	Behandelte Patienten	Patienten mit DDS	%
M ä n n e r	305	10	3,2
F r a u e n	408	21	5,1
G e s a m t	713	31	4,3

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das weibliche Geschlecht insgesamt bevorzugt unter neuroleptischer Behandlung mit e.p.S. reagiert. Das entspricht auch den Ergebnissen von HAASE und FREYHAN, die das Geschlechtsverhältnis beide mit 2:1 zugunsten der Frauen angeben.

In Verlauf, Stärke der e.p.S. und Rückbildungszeiten ließen sich keine Unterschiede finden, die allein durch die Geschlechtsverschiedenheit hätten erklärt werden können.

Wie wesentlich das Ergebnis trotz der erwiesenen Disposition des weiblichen Geschlechts zum e.p.S. durch Dosierungs- und Medikationsverschiedenheiten beeinflusst werden kann, soll am Beispiel des Psychiatrischen Landeskrankenhauses Herborn gezeigt werden:

Auf der Frauenabteilung wurde dort überwiegend das bekanntlich milde Neuroleptikum Taxilan gegeben, während auf der Männerseite im Durchschnitt recht hoch mit einer Vielzahl von Neuroleptika dosiert wurde.

Es ergibt sich dabei folgendes Bild:

	Behandelte Patienten	Patienten mit e.p.S.	%
M ä n n e r	117	23	19,6
F r a u e n	187	31	16,7
G e s a m t	304	54	17,8

Fig. 17) Extrapyramidale Komplikationsrate bei männlichen und weiblichen Patienten des Psychiatrischen Landeskrankenhauses Herborn

Wenn man die unterschiedliche Medikation entsprechend berücksichtigt, ergibt sich jedoch auch hier, daß das weibliche Geschlecht bevorzugt mit e.p.S. antwortet.

5. Alter

Bei Kindern fand sich weder im Psychiatrischen Landeskrankenhaus Gießen noch in Herborn ein Fall mit e.p.S., der auf die medikamentöse Behandlung hätte zurückgeführt werden können. Die häufigen e.p.S. waren alle durch frühkindliche Hirnschäden bedingt und auch ohne Medikation dauernd vorhanden. In Gießen wurde sehr niedrig dosiert, in Herborn durchaus mit Erwachsenen-Dosen. In keinem Fall wurde ein e.p.S. beobachtet. Kinder scheinen demnach höhere Dosen besser zu vertragen als Erwachsene (s.auch HABERLANDT). HAGGERTY und WALLMANN berichten allerdings, daß Kinder besonders empfindlich seien. Da es sich immer nur um sehr wenige Patienten handelte, ist eine gültige Aussage bisher nicht möglich.

Auf Altersstationen traten häufiger Schmatzbewegungen des Mundes, Tremor und parkinsonähnlicher Gang auf, meist aber bei Patienten, die entweder ganz behandlungsfrei waren oder minimale, praktisch unwirksame Dosen erhielten. Ein medikamentös bedingtes Parkinsonoid fand sich nicht, auch wenn bei akuten Psychosen durchaus mit höheren Dosen behandelt wurde, wie 15 Patienten, die alle über 70 Jahre alt waren, zeigten.

Hohes Alter konnte daher nicht als Disposition zum e.p.S. angesehen werden. Allerdings gibt es auch hier widersprechende Meinungen in der Literatur, die besagen, daß das Parkinsonoid bei höherem Alter bevorzugt auftritt, schwer zu beeinflussen ist und lange andauert (GLATTHAAR, SCHOPMANS u. TEMPEL). Das Alter alleine ist aber nicht als Disposition anzusehen, es müssen wahrscheinlich noch senile Involutionerscheinungen, reduzierter A.Z., Arteriosklerose u.a. (s.Kap. VII,2) beschriebene Bedingungen hinzukommen, um zu einer Häufung der e.p.S. zu führen.

Jugendliche (17-30 Jahre) waren 19,3 % der neuroleptisch behandelten Patienten, stellten aber 35,2 % der Patienten mit e.p.S. !

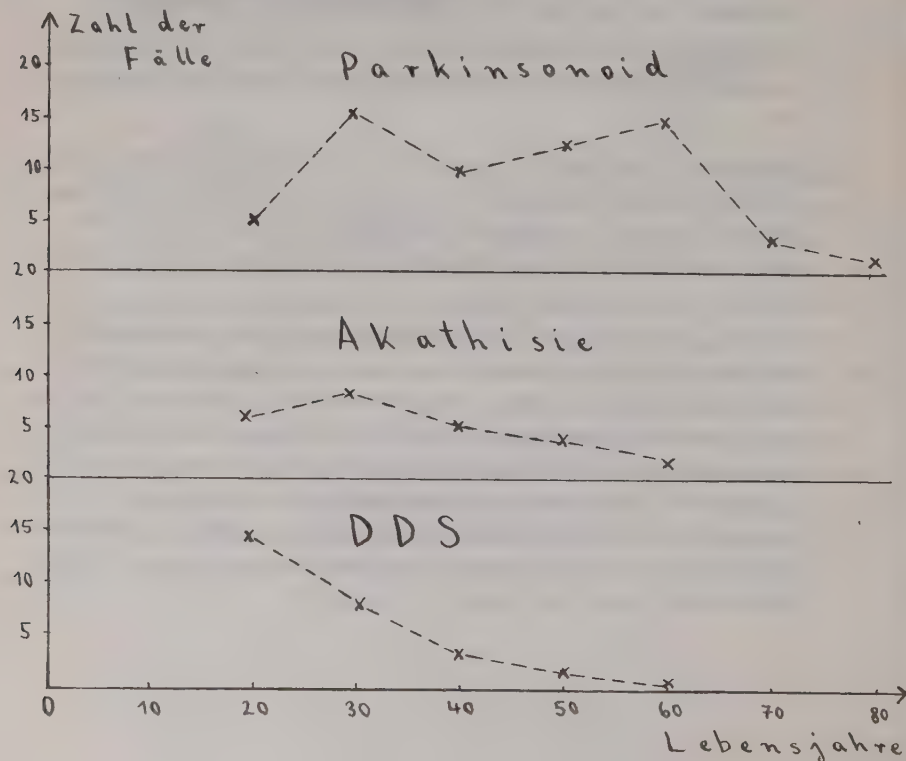
Von den 31 Patienten mit einem DDS entfallen sogar 21 auf Jugendliche, d.h. etwa 68%. Daß Jugendliche in erhöhtem Maße mit e.p.S. reagieren (HÄFNER) und besonders stark mit einem DDS (AYD) wird auch in der Literatur berichtet.

Es soll nun noch ein Gesamtüberblick über die Altersverteilung der e.p.S. gegeben werden. Zu einer exakten Bestimmung müßte man die prozentuale Komplikation in der jeweiligen Altersgruppe feststellen. Da aber die Alterszusammensetzung des gerade gegenwärtigen Patientengutes von vielerlei Zufälligkeiten abhängt und es sich hier um relativ kleines Zahlenmaterial handelt, genügt es für diesen Zweck auch, eine einfache Altersverteilung der 101 ausgearbeiteten Fälle mit e.p.S. zu geben.

Während HÄFNER eine Häufung aller e.p.S. in jüngeren und mittleren Jahren fand und nach dem 40. Lebensjahr eine ständige Häufigkeitsabnahme beschreibt, fand AYD das DDS bei Jugendlichen gehäuft, die Akathisie gleichmäßig über die jüngeren und mittleren Jahre verteilt und das Parkinsonoid nach 40 Jahren zunehmend, mit einem Gipfel zwischen 50 und 60 Jahren. Er betont dabei, daß das Altersauftreten des Parkinsonoids dem der Paralysis agitans genau entspricht.

Im eigenen Untersuchungsgut (Fig.17) fand sich eine Häufung aller e.p.S. in den jüngeren Jahren (vgl.HÄFNER), aber für das Parkinsonoid noch ein zweiter Gipfel um das 60. Lebensjahr (vgl.dazu AYD), so daß die folgenden Kurven eine gewisse Sicherung durch die Untersuchungen beider Autoren erhalten.

Fig. 18) Altersverteilung der extrapyramidalen Symptome des vorliegenden Patientengutes.



6. Ausgangslage zu Beginn der Behandlung

A) Die körperlich-neurologische Ausgangslage wurde bereits in Kap. VII,1 u. 2 erörtert.

B) Die psychotische und psychomotorische Ausgangslage ist Gegenstand der jetzt folgenden Untersuchung.

In Anlehnung an HIPPIUS, der fand, daß die vegetativen Nebenwirkungen der Neuroleptika je nach Ausgangslage verschieden sind, soll untersucht werden, ob das gleiche Phänomen auch für die e.p.S. zutrifft. Daß die individuellen Schwankungen bei der Ausprägung der e.p.S. z.T. von der Ausgangslage der Patienten abhängen könnten, wurde auch von anderer Seite geäußert (FLÜGEL).

Dazu wurde im einzelnen Folgendes festgestellt:

1) Ob eine Psychose frisch behandelt wird oder erst nach längerer Zeit, spielt für das Auftreten der e.p.S. keine Rolle, die immer nach einer, für das jeweilige Syndrom typischen Zeit nach Beginn der medikamentösen Behandlung auftreten. Ein bestimmtes Stadium einer Psychose, das immer synchron mit einer bestimmten e.p. Reaktion ginge, konnte nicht festgestellt werden.

2) Handelt es sich bei der psychomotorischen Ausgangslage zu Beginn der Behandlung um einen depressiven Stupor bzw. eine katatone Hemmung, so werden die beginnenden e.p.S. meist nicht rechtzeitig erkannt, und es kommt zu einem verschleppten zähen Parkinsonoid. Scheinbar neigen aber diese Patienten besonders zum Parkinsonoid, denn erstens waren in keinem Fall hohe Dosen notwendig, um e.p.S. zu erreichen und zweitens wurde bei diesen Patienten weder Akathisie noch DDS beobachtet.

3) Handelte es sich um motorisch erregte, getriebene Patienten mit Unruhe- und Erregungszuständen, so wurde meist sehr hoch dosiert und es kam entweder bereits in den ersten Tagen zum DDS oder zu einem deutlich verspäteten Parkinsonoid (7.-12. Woche). Meistens zeigten diese

Patienten trotz der z.T. sehr hohen Dosen (s.Kap. V) überhaupt keine e.p.S. Bei 5 Patienten, die mehrmals ein Parkinsonoid bekamen, konnte nachgewiesen werden, daß es nach Unruhe und Erregungszuständen wesentlich später zu e.p.S. kam, als wenn die Patienten zu Beginn der Behandlung relativ ruhig waren.

Ergebnis:

Im allgemeinen haben die verschiedenen psychotischen Zustandsbilder keinen Einfluß auf die e.p.S., insbesondere gibt es keine psychotische Phase, die für ein bestimmtes e.p.S. praedisponiert wäre. Ausnahmen machen die katatonen und depressiv gehemmten Zustände, die zur Ausprägung eines Parkinsonoids neigen und die hochgradig erregten Zustände, die die Ausbildung eines Parkinsonoids verzögern oder verhindern. - Damit ergibt sich, daß Zeitpunkt und Ausprägung der e.p.S. in gewisser Weise auch von der psychomotorischen Ausgangslage abhängig sind.

VIII. Zusammenhang zwischen e.p. Symptomatik und psychotischen Veränderungen

Nachdem im vorhergehenden Kapitel bereits ein Teilaspekt dieses Themas berührt wurde, soll jetzt als letzter Beitrag dieser Arbeit die Frage untersucht werden, ob zwischen dem antipsychotischen Effekt der Neuroleptika und dem Auftreten von e.p.S. ein Zusammenhang besteht. Es werden zunächst nur die eigenen Beobachtungen im Vergleich zur übrigen Literatur gebracht und beziehen sich auch nur auf die grobmotorischen e.p.S.

Ob es in jedem Fall bei einer neuroleptischen Therapie zu feinmotorischen e.p.S. kommt, welche Bedeutung dem e.p.Syndrom überhaupt im Rahmen einer neuroleptischen

Behandlung zuzuschreiben ist, und die Frage des Wirkungsmechanismus der Neuroleptika soll erst im Schlußkapitel diskutiert werden. Bevor allerdings zwischen einer Wirkung auf die Psychose und e.p. Symptomatik scharf unterschieden wird, muß zunächst auf diejenigen Symptome hingewiesen werden, die sowohl psychotischer Herkunft sein können als auch durch medikamentös-e.p. Wirkung imitiert werden.

1. Allgemeine Beziehungen zwischen Psychose und e.p. Motorik

- a) Katatone Bilder können ebenfalls Maskengesicht, Speichelfluß und starre Haltung aufweisen und lassen sich erst bei näherer Prüfung durch kataleptiforme Mechanismen, fehlenden Rigor usw. von dem medikamentösen Parkinson unterscheiden.
- b) Der depressive Stupor (DELAY, FLÜGEL) kann besonders, wenn es sich um leichtere Formen mit Bewegungsarmut, steifer Mimik, gebundener Haltung und so weiter handelt, einem medikamentösen Parkinsonoid täuschend ähnlich sein. HÄFNER bezeichnet es als eine durch medikamentöse Passivierung imitierte Depression. FLÜGEL spricht direkt von einer Kommunikation zwischen depressiver Grundstimmung und Antriebshemmung und beobachtete bei Patienten mit Disposition zum Manisch-Depressiven Kranksein unter neuroleptischer Therapie depressive Nachschwankungen. HAASE fand ebenfalls, daß dieses Krankheitsgeschehen durch ein medikamentöses Parkinsonoid verstärkt werden kann und FREYHAN spricht von einer Intensivierung des psychotischen Erlebens bei Depressionen durch ein zusätzliches Parkinsonoid.
- c) Quälende motorische Unruhe, Tremor und innere Rastlosigkeit können ebenso Symptome einer akuten Psychose sein, wie sie auch im Gefolge einer Akathisie vorkommen können.
- d) Ähnlich verhält es sich mit fehlender Spontaneität und Aktivität, die ebenfalls psychotische Symptome sein können,

aber auch im Rahmen eines abulisch-akinetischen Syndroms vorkommen.

e) Schließlich sei noch auf die hysterieformen Krisen hingewiesen, die durch das DDS provoziert werden können (DELAY), wie überhaupt das DDS gewisse Ähnlichkeit mit einer hysterischen Reaktionsweise haben kann (s.DITFURTH). Bei 2 Patienten dieses Untersuchungsgutes kam es ebenfalls zum Verdacht einer psychogenen Überlagerung. Zwar hatten die Patienten unter neuroleptischer Behandlung ein DDS bekommen, bedienten sich später aber beide regelmäßig, vor allem zu den Besuchszeiten, wieder dieser Mechanismen (Opisthotonus u. Blickkrampf).

Für die Hauptfrage eines Zusammenhanges zwischen antipsychotischem Effekt und e.p.S. ergeben sich aus den obigen Befunden 2 wesentliche Folgerungen:

1. Das e.p. Syndrom kann ein psychoähnliches Bild hervorrufen.
2. Das e.p. Syndrom kann eine Psychose direkt beeinflussen (z.B. Depression).

Der zweite Punkt soll nun im folgenden Abschnitt Hauptgegenstand der Untersuchung sein.

2. Zeitliches Zusammentreffen von psychotischen Veränderungen und e.p. Symptomatik

a) Etwa ein Drittel aller Patienten (worunter freilich fast alle Patienten mit einem DDS fallen) zeigte die e.p.S. bei völlig unveränderter unbeeinflusster Psychose. Der antipsychotische Erfolg trat dann entweder später noch auf bei gleichzeitiger Verabreichung von Antiparkinsonmitteln oder blieb ganz aus.

b) Bei einem zweiten Drittel der Patienten traten die e.p.S. erst längere Zeit nach der Besserung des psychotischen Zustandes auf, standen also zumindest in keinem ersichtlichen Zusammenhang mit dem antipsychotischen Effekt.

c) Nur bei dem restlichen Drittel der Patienten wurde beim Auftreten von grobmotorischen e.p.S. auch gleichzeitig eine psychotische Veränderung beobachtet.

1) Verschlechterung der Psychose beim Auftreten der e.p.S.:

In 6 Fällen wurde durch ein quälendes DDS bzw. eine starke Akathisie der psychotische Zustand deutlich verschlechtert, eine Beobachtung, die auch von anderer Seite gemacht wurde und z.T. auf die begleitenden Angstzustände bei diesen unangenehmen Sensationen zurückgeführt wird (HÄFNER, HAASE). Die ungünstige Beeinflussung einer Depression durch ein medikamentöses Parkinsonoid wurde bereits erwähnt. Bei einer schizophrenen Psychose kam es während des Parkinsonoids wieder zu einer Verstärkung des Wahngeschehens. 4 weitere Patienten fühlten sich ebenfalls unter dem Parkinsonoid wieder stärker beeinflusst und zeigten außerdem eine Zunahme von Angst- und Verstimmungszuständen. Diese Beobachtung deckt sich wahrscheinlich mit den dysphorischen Zuständen, die HAASE beschreibt.

Daraus geht schon hervor, daß es durch die direkte Wirkung der e.p.S. bzw. durch die Reaktion der Patienten auf diese zu einer ungünstigen Beeinflussung der Psychose kommen kann. Das zweite wesentliche Ergebnis ist, daß es trotz eines schwach ausgebildeten ertragbaren Parkinsonoids zu einer erneuten Verschlechterung der Psychose kommen kann.

2) Besserung des psychotischen Zustandes beim Auftreten der e.p.S.

In einem Fall zeigte eine Defekt-Schizophrene während des Parkinsonoids eine deutliche Auflockerung und vermehrte Zuwendung. Durch Zugabe von Antiparkinsonmitteln wurde das Parkinsonoid nach einer Woche zum Verschwinden gebracht. Die psychotische Besserung hielt noch 7 Wochen an, dann stellte sich unter gleicher Behandlung der alte psychotische Zustand wieder ein.

In einem andern Fall wurde ein schizophrener Patient während des Parkinsonoids wieder zugänglich, mehr geordnet und zeigte eine auffällige Besserung des Gesamtverhaltens. Obwohl alle Medikamente wegen des starken Parkinsonoids für eine Woche abgesetzt wurden, blieb der antipsychotische Effekt erhalten. Der Patient bekam anschließend ein anderes schwächeres Neuroleptikum, wobei der gute psychotische Zustand auch weiter erhalten blieb.

Bei 2 Patienten, die wiederholt ein Parkinsonoid zeigten, blieb je ein Behandlungsversuch während des Parkinsonoids ohne Wirkung auf die Psychose, wogegen ein andermal unter anderer Behandlung während des Parkinsonoids eine psychotische Besserung verzeichnet werden konnte.

Die häufigste und wirklich auffallende Coinzidenz (BAYREUTHER, FÜNFELD) zwischen Parkinsonoid und psychotischer Besserung zeigte sich bei vorher stark unruhigen, z.T. hochgradig erregten Patienten (8). Vorausgesetzt, daß es bei diesen Patienten überhaupt zu sichtbarer e.p.Hemmung kam, waren Parkinsonoid und psychischer Dämpfungseffekt deutlich koordiniert (s.auch FRÜHMANN u. GROSS, FLÜGEL, BENTE) oder wie MERTENS u. FISCHER beschreiben, ist bei diesen Fällen die erstrebte psychomotorische Beruhigung vom striären e.p. Effekt kaum zu trennen.

Es muß hier noch erwähnt werden, daß bei diesen Fällen keine Correlation zwischen der Stärke der e.p.S. und der Dämpfung und Beruhigung der Psychose bestand (s.auch FREYHAN), ja daß gerade stark ausgeprägte e.p.S. wieder zur Verschlechterung der Psychose führen können, wie bereits erwähnt. Die Intensität des Parkinsonoids kann daher nicht als Gradmesser für den antipsychotischen Erfolg angesehen werden (s.auch FREYHAN, GREVE).

In diesem Zusammenhang soll noch eine andere Beobachtung gebracht werden. Bei vielen der Patienten mit einem Parkinsonoid, vor allem bei den ausgeprägten starken akinetischen Formen, entstand der Eindruck einer Einmauerung

der Psychose (GREVE), das heißt, die Patienten zeigten eine deutliche Antriebsverarmung und äußerliche Beruhigung, was auch meist als antipsychotischer Erfolg gewertet wurde, die Psychose schien aber doch noch vorhanden zu sein. Diese Diskrepanz wurde auch von STOLL angegeben und einer fehlenden Möglichkeit zur Katharsis gleichgesetzt (Die Patienten geben an, sie könnten sich jetzt nicht einmal mehr austoben).

PÖLDINGER stellte in einigen Fällen fest, daß die psychische Beruhigung erst 2-3 Tage später auftrat als die motorische, was auch etwa mit den eigenen Beobachtungen verglichen werden könnte.

Ergebnis:

Bei 70 % aller Patienten konnte überhaupt kein direkter Zusammenhang zwischen antipsychotischem Effekt und grob-motorischer e.p.Symptomatik festgestellt werden, da entweder die Psychose noch völlig unverändert war oder ein Zusammentreffen als zufällig betrachtet werden mußte, da sich zwar beide Effekte überlagerten, aber nicht in zeitlicher Coinzidenz aufgetreten waren. - Eine direkte Beeinflussung der Psychose im Sinne einer Verschlechterung kann durch alle drei e.p. Syndrome hervorgerufen werden.

Von einer Parallelität (DITFURTH) zwischen antipsychotischem Effekt und e.p.S. kann überhaupt nur beim Parkinsonoid die Rede sein. Auch hier kann ein Zusammentreffen rein zufällig sein, wobei manchmal der Eindruck entsteht, daß die Psychose gar nicht gebessert, sondern nur quasi eingemauert wurde. Viele dieser Fälle sprechen nämlich dafür, daß die Psychose in ihrem Ablauf eigenen Gesetzen folgt, so daß sich zwar antipsychotischer Erfolg und e.p.S. überschneiden können, es aber später trotz gleichbleibender Medikation wieder zu einer Exacerbierung der Psychose kommt oder sogar unter anderer Behandlung während der e.p.S. eine Verschlechterung der Psychose eintritt.

Es spricht also vieles dafür, daß antipsychotischer Erfolg und e.p.Wirksamkeit nicht aneinander gebunden sind.

Ein unbestreitbarer Zusammenhang zwischen der antipsychotischen und der e.p.Wirksamkeit der neuroleptischen Medikation bestand lediglich bei den motorisch erregten Psychosen. Damit ist aber nicht gesagt, daß es unbedingt zur Manifestation der e.p.Wirksamkeit durch ein e.p.Syndrom kommen muß (FLUGEL, STECH), denn wie bereits erwähnt (Kap. V), vertragen gerade erregte, unruhige Patienten recht hohe Dosen.

3. Antiparkinsonmittel und antipsychotischer Effekt

a) bei den Fällen, wo von Beginn der neuroleptischen Behandlung an prophylaktisch Antiparkinsonmittel hinzugegeben wurden, waren die Behandlungserfolge ebenso gut wie bei den übrigen Patienten. Dies wird auch anderweitig in der Literatur bestätigt (HÄFNER, HIPPIUS, AYD), von einigen Seiten allerdings auch mit Vorbehalt (FLÜGEL, FREYHAN).

b) Nicht so eindeutig wird die Frage beurteilt, ob ein bereits eingetretener antipsychotischer Effekt durch Gabe von Antiparkinsonmitteln blockiert werden kann. So wurde z.B. von GREVE beobachtet, daß sich einige Minuten nach einer i.v.Injektion von Akineton wegen eines DDS bei einer Patientin ein depressiver Raptus einstellte. Es wird dabei unter anderem an einen affektiven Reboundeffekt gedacht.

HAASE schreibt den Antiparkinsonmitteln in hoher Dosierung sogar einen antineuroleptischen Effekt zu. HARDER berichtet von seinen Patienten, daß der antipsychotische Erfolg durch die Gabe von Antiparkinsonmitteln nicht aufgehoben wurde.

Im eigenen Untersuchungsgut wurde ebenfalls bei unverändert fortgeführter Medikation niemals auf die zusätzliche Gabe von Antiparkinsonmitteln hin eine Verschlechterung der Psychose festgestellt.

Der Ergebnisteil der vorliegenden Arbeit ist damit abgeschlossen. Im Schlußkapitel soll nun zur Diskussion der Ergebnisse übergegangen werden. Vor allem soll erörtert werden, welche Folgerungen sich aus der vorliegenden Untersuchung für die Hauptfrage dieser Arbeit, nämlich der nach der Bedeutung der e.p.Symptome im Rahmen einer neuroleptischen Therapie, ergeben haben. Dazu werden die entsprechenden Vergleiche aus der Literatur herangezogen.

IX. Bedeutung der e. p. Symptome in der neuroleptischen Therapie

(Zusammenfassung und Diskussion)

1. Was sind medikamentös ausgelöste e.p. Symptome ?

Zu dieser Frage gibt es zahlreiche Untersuchungen und Meinungen. Daß es sich um eine Schädigung des ZNS im Sinne eines Hirnödems (LIEBALDT) evtl. mit Liquorveränderung (HEISING u. HUBACH) oder eine Schädigung der unteren Olive (GRÜNTAL u. WALTHER) oder eine vorübergehende akute Störung der Bluthirnschranke (FÜNFELD) handelt, besitzt bis jetzt nicht viel mehr als hypothetischen Wert.

Die EEG-Befunde sind ebenfalls nicht eindeutig. ÜZEK, HENDLEY u. O'REILLY fanden keinerlei Veränderungen unter neuroleptischer Therapie. Von anderer Seite (FLÜGEL, BENTE u. ITIL, MERTENS u. FISCHER) wurden dagegen paroxysmale Abläufe, Tendenz zur Verlangsamung und Synchronisierung der über den Rindenabschnitten ableitbaren Wellen festgestellt.

Eine größere Bedeutung gewinnt die von BAIRD mit stereotaktischen Ableitungsmethoden gefundene Reizausbreitung auf die Stammganglien beim DDS. Das DDS als cerebrale Reizerscheinung (DELAY, FLÜGEL, FÜNFELD, HIPPIUS, HIOB, BLEULER, FRÜHMANN u. GROSS u.a.) zu deuten, hat vieles für sich, was auch im eigenen Untersuchungsgut gefunden wurde:

- a) Das DDS tritt immer in den ersten Tagen auf, z.T. schon nach einmaliger Gabe der Neuroleptika.
- b) Das DDS zeigt keine Dosisabhängigkeit und ist in gewisser Weise durch vorsichtige Dosierung zu vermeiden.
- c) Das DDS kann sich bei gleicher Medikation von selbst wieder zurückbilden und hört nach dem Absetzen rasch auf.

Das Parkinsonoid dagegen gehört zu den Dämpfungsvorgängen unter neuroleptischer Therapie (FLÜGEL, HAASE, DELAY, BENTE, HOFF, DITFURTH, FREYHAN u.a.) und zeigt auch eine völlig andere Charakteristik als das DDS.

- a) Das Parkinsonoid tritt erst spät im Verlauf der Behandlung auf.
- b) Das Parkinsonoid ist in seinem zeitlichen Auftreten dosisabhängig.
- c) Das Parkinsonoid bildet sich auch bei aktiver Behandlung nur langsam und praktisch nie von selbst zurück.

Wenn man daher beim DDS an eine überschießende Reaktion auf das Medikament denken könnte, würde man beim Parkinsonoid eher die Frage einer langsamen Anschoppung bzw. Cumulation in Erwägung ziehen. In beiden Fällen handelt es sich aber nur um einen funktionellen Schaden der Basalganglien.

Eine Parallele zu der Verknüpfung von e.p.Reizphänomenen und Dämpfungserscheinungen bietet die Encephalitis lethargica (FLÜGEL, DELAY, HAASE).

Von manchen Autoren wird das DDS bzw. die Akathisie auch als Turbulenzphase (BENTE) bezeichnet, die zwischen initialem Schlafsyndrom und der neuroleptischen Dämpfung liegt (SATTES, FRÜHMANN u. GROSS).

Es muß auf jeden Fall festgestellt werden, daß alle Neuroleptika e.p.S. auslösen können. Damit ist auch die Stammhirnwirksamkeit der Neuroleptika unter Beweis gestellt. Ob es allerdings zu einer Manifestation dieser Wirkung durch e.p.S. kommt, hängt in erster Linie von der individuellen Disposition der Patienten ab (s.auch FLÜGEL, FREYHAN, HIPPIUS, HARTMANN, HÄFNER u.a.). Erst in zweiter Linie können andere Bedingungen, wie Ausgangslage, Geschlecht, Alter, Erkrankungen und Medikation zur Erklärung der unterschiedlichen Häufigkeit der e.p. Syndrome herangezogen werden.

2. Worin besteht der antipsychotische Effekt der Neuroleptika ?

Im wesentlichen handelt es sich um einen Dämpfungseffekt.

- 1) des Antriebs
- 2) des Affekts
- 3) der Wachsamkeit

Mit Recht bezeichnet FREYHAN die Wirkung der Neuroleptika als einseitig, da sie auf direktem Wege nur gesteigerte Initiative, affektive Spannung und Hyperkinese beeinflussen. Aus dieser Sicht wird erstens eine Behandlung unabhängig von der Psychose nur nach Zielsymptomen (FREYHAN, HOFF) gerechtfertigt und zweitens sind damit auch die guten Erfolge bei psychomotorisch erregten, unruhigen Psychosen erklärlich (HAASE, PÖLDINGER, HOLLISTER, RASPER, LAUBER, FRÜHMANN u. GROSS).

HAASE erweitert diese Eigenwirkung der Neuroleptika noch um die Interesselosigkeit und um die Hemmung der psychotischen Erlebnisproduktion, die beide an die Bremsung des Handlungsantriebs geknüpft sein können.

Andere Autoren (DELAY, HOFF, FLÜGEL, BAYER) fanden als antipsychotischen Erfolg "Entemotionalisierung" und Distanzierung, betonen aber dabei, daß damit die eigentliche Psychose nicht behoben ist, sondern es maximal nur

zu einer Harmonisierung der Persönlichkeit kommt (s.auch FLÜGEL).

Daraus erklärt sich auch die Beobachtung, daß die Behandlung mit Neuroleptika keinen Einfluß auf den Gesamtverlauf und die "Langstreckenprognose" hat (s.auch BIESTER, CORNU, KIELHOLZ). Bestenfalls kann bei einer Dauerbehandlung die Manifestation des Rezidivs abgeschwächt oder vermindert werden (s.auch HARTMANN, HIPPIUS).

Hierher gehört auch die Beobachtung (DELAY), daß chronische symptomarme Psychosen therapieresistent sind, akute Psychosen dagegen im allgemeinen gut zu beherrschen sind.

Die antipsychotische Wirkung bei akuten Psychosen läßt sich recht gut in drei Phasen einteilen (FLÜGEL, FÜNFELD, HIPPIUS, BLEULER):

- 1) Stadium der Schläfrigkeit
- 2) Stadium der Unruhe und Reizbarkeit
- 3) Stadium der Gleichmütigkeit
(neuroleptisches Dämpfungsbild)

Es erscheint allerdings nicht ganz berechtigt, das zweite Stadium gesondert aufzuführen, da die Reizphänomene (Triebhandlungen, Enthemmung, Erregung) oft in den Dämpfungsvorgang eingeflochten sind (FLÜGEL). Es bietet sich auch hier wieder der Vergleich zu den paradoxen Reaktionen bei einer Encephalitis lethargica (DELAY, FLÜGEL, HAASE).

Da der Dämpfungseffekt, der sich natürlich in verschiedenen Bereichen bemerkbar macht, offensichtlich die einzige primäre Wirkung der Neuroleptika ist, erscheint es berechtigt, auch den Ansatzpunkt für den antipsychotischen Erfolg im subcorticalen Bereich zu suchen (FREYHAN), vor allem da es sich ja um eine Dämpfung bei hellem Bewußtsein handelt (HAASE).

Von vielen Seiten (DELAY, HOFF, FLÜGEL u.a.) wird daher als Angriffspunkt der Neuroleptika das tectoreticuläre System angenommen und der günstige Einfluß auf die Psychose

als sekundäre unspezifische Wirkung bedingt durch die verminderte Irritierbarkeit dieser Systeme aufgefaßt (FLÜGEL, HOFF).

Inwieweit auch der durch die e.p. Symptome bewiesene striäre Angriffspunkt für den günstigen Einfluß auf die Psychose verantwortlich gemacht werden kann, soll jetzt als letzter Punkt besprochen werden.

3. Beziehungen zwischen e.p. Symptomatik und antipsychotischem Effekt

Die Ausprägung grobmotorischer e.p. Symptome wurde in den Anfängen der neuroleptischen Therapie von vielen Autoren als optimaler Behandlungseffekt bezeichnet und z.T. absichtlich begünstigt (FLÜGEL, BENTE, STAHELIN, STECK, JANZARIK, DITFURTH, MAY u. VOEGELE). Dann wurde aber schnell erkannt, daß der Dämpfungseffekt nicht unbedingt mit grobmotorischen e.p.S. einherzugehen braucht (DELAY, HOFF, FREYHAN, HÄFNER, HARTMANN u. HIPPIUS, FLÜGEL u.a.), ja daß diese Symptome meistens unerwünscht und störend sind.

Haase schränkte dann das Schlagwort der "conditio sine qua non" auf die feinmotorischen e.p.S. ein und vertritt heute etwa folgende Auffassung:

"Der antipsychotische Effekt ist im Sinne einer conditio sine qua non an das mindestens vorübergehende Auftreten einer feinmotorisch nachweisbaren e.p.Hypokinese gebunden (Handschriftproben)." "Die neuroleptische Wirkung besteht in einem e.p. geleiteten Antriebsregulationssyndrom."

Die Reduzierung und - je nach Ausgangslage - die Normalisierung des psychisch - energetischen Niveaus auf der einen Seite und die e.p. bedingte Reduzierung und damit - je nach Ausgangslage - die Normalisierung psychomotorischen Verhaltens auf der anderen Seite sind die psychischen und leiblichen Merkmale dieses Syndroms."

Da nach HAASE das psychisch - energetische Niveau nach außen als Bewegung in Erscheinung tritt und die Motorik

als reinste Form des Antriebs angesehen wird, müssen die Neuroleptika hirnlokalisatorisch dort angreifen, wo die neurophysiologisch und neurohormonal geleiteten Antriebsenergien ihre erste Umschaltung in Massenbewegung erfahren, d.h. in den reticulären und striären Zentren des Stammhirns.

Als Folgen des therapeutischen Achsensyndroms (HAASE), nämlich der stammhirnbedingten Minderung des psychokinetischen Antriebs werden die emotionelle Beruhigung, die Minderung der psychotischen Erlebnisproduktion, ferner die Wirkungen auf psychomotorische Erregung und auf die Chorea angesehen. Der Erfolg auf die Psychose kommt auch nach HAASE nicht durch eine spezifische Wirkung zustande, sondern dadurch, daß die gesunde Persönlichkeit durch die Regulierung der psychophysischen Erregungslage wieder die Oberhand gewinnt (vgl.HOFF).

Da HAASE eine fast durchgehende Entsprechung zwischen Antriebsdämpfung und striärer Schriftversteifung bei seinen Patienten fand, aus der Literatur ähnliche Wechselbeziehungen zwischen psychischen und motorischen Wirkungen vom postencephalitischen - und vom Altersparkinson her bekannt sind, kommt er zu dem Schluß, daß der Organismus nur dann bei hellem Bewußtsein psychomotorisch gedämpft werden kann, wenn sich wenigstens in der Feinmotorik e.p.Symptome zeigen.

F r e y h a n rückt das e.p. Syndrom in ähnlicher, wenn auch abgeschwächter Weise in den Mittelpunkt des neuroleptischen Wirkungsmechanismus.

"Es ist die Tatsache der Einwirkung auf das e.p.System nicht die Stärke der Ausprägung der e.p.S., die für den Einzelverlauf der Behandlung mitentscheidend ist."

Die therapeutische Aktion der Neuroleptika ist nach FREYHAN im Medium der Psychomotilität zu suchen und die therapeutische Funktion läßt sich nicht von der pharmakologischen Wirkung auf das subcortikal motorische System trennen, welches bei der Vermittlung affektiver und impulsiver Vorgänge eine wesentliche Rolle spielt.

F l ü g e l gehörte zu jenen Autoren, die versuchten, das Parkinsonoid absichtlich herbeizuführen und dabei die sekundierende Wirkung der e.p. Hemmung bei den psychomotorisch erregten Psychosen mit gutem Erfolg ausnutzen konnte, sofern natürlich überhaupt ein Parkinsonoid eintrat. FLÜGEL stellte auch fest, daß die Skala der kataleptischen Wirkungsstärke der Neuroleptika mit der Häufigkeit der e.p.S. und der Intensität des therapeutischen Effekts parallel gehen kann.

Die neuroleptische Wirkung sieht FLÜGEL in der Dämpfung des zentralnervösen Regulationsapparates und im Parkinsonoid nur eine besondere faßbare Äußerungsform dieser Dämpfung bei einem der vielen betroffenen Funktionssysteme.

" Es ist aber nicht gesagt, daß zum Zustandekommen des Heileffektes die e.p.S. unbedingt klinisch in Erscheinung treten müssen, ebenso wie man beim E-Schock durch Muskelrelaxantien auf das Krampfen verzichten kann, kann man die e.p.S. durch Antiparkinsonmittel bremsen und hintanhalten."

FLÜGEL beobachtete sogar, daß sich in dem neuroleptisch ausgelösten Umstimmungsvorgang das Parkinsonoid bei gleichbleibender Medikation zurückbilden kann, obwohl der psychische Dämpfungseffekt, nämlich die verminderte Irritierbarkeit der erlebnisverarbeitenden Persönlichkeit bleibt. Ferner berichtet er auch über Fälle, wo die klinische Besserung trotz erheblicher e.p.S. ausblieb.

H a r t m a n n u. H i p p i u s halten es ebenfalls für wahrscheinlich, daß der psychiatrisch-therapeutische Effekt der Neuroleptika in einer Wirkung auf das Stammhirn begründet ist. Die Stammhirnwirksamkeit zeigt sich im psychischen, vegetativen und motorischen Funktionsbereich, aber wie bei der Encephalitis Economo stehen mal mehr Symptome des einen, mal mehr Symptome des anderen Funktionsbereiches im Vordergrund. Aus diesem Grund ist auch keine

starre Koppelung zwischen e.p. motorischer und psychischer Wirkung zu erwarten, das heißt aber, daß die Neuroleptika nur die Potenz haben, die e.p.S. auszulösen.

Da die Neuroleptika zwar stammhirnwirksam sind, aber der therapeutische Effekt nicht obligatorisch an das Auftreten der e.p.S. gebunden ist, ziehen HARTMANN u. HIPPIUS die Konsequenz, das Auftreten von e.p.S. zu vermeiden und zu unterdrücken.

Die Beweisführung für die von den letztgenannten Autoren aufgestellten Thesen über den Wirkungsmechanismus der Neuroleptika kann natürlich nicht im Rahmen dieser Arbeit erfolgen. Es sei daher an dieser Stelle lediglich auf die entsprechenden im Literaturverzeichnis aufgeführten Veröffentlichungen der in Frage kommenden Autoren hingewiesen.

Der Standpunkt der vorliegenden Arbeit soll jedoch noch einmal zusammenfassend dargelegt werden:

I. Alle Neuroleptika sind stammhirnwirksam (Kap. IX, 1)

Zur Manifestation von e.p. Symptomen müssen aber noch verschiedene Bedingungen erfüllt sein, die von der individuellen Disposition über die psychomotorische Ausgangslage bis zur Wahl des Medikaments reichen (Kap. V, 5, VII, IX, 1).

II. Der Ansatzpunkt für den antipsychotischen Effekt ist ebenfalls im subkorticalen Bereich zu suchen
(Kap. IX, 2)

Die primäre Wirkung ist das neuroleptische Dämpfungsbild (Dämpfung von Antrieb, Affekt und Vigilität). Der Erfolg auf die Psychose ist sekundär durch die verminderte Irritierbarkeit der erlebnisverarbeitenden Persönlichkeit gegeben.

III. Der striäre Angriffspunkt ist nicht verantwortlich für das neuroleptische Dämpfungsbild

Dafür sprechen im einzelnen:

- 1) Nur 18,6 % der neuroleptisch behandelten Patienten zeigten überhaupt e.p. Symptome

Das heißt, daß es in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zur Entwicklung eines neuroleptischen Dämpfungsbildes kommt ohne e.p. Manifestation.

- 2) Bei 72 % der vorgenannten Patienten (18,6 = 100 %) standen e.p. Symptome und Veränderungen des psychotischen Bildes in keinem faßbaren Zusammenhang zueinander (Kap. VIII, 2).

Bei manchen Fällen überschnitten sich zwar zunächst antipsychotischer Effekt und Auftreten von e.p.S., es kam aber etwas später trotz gleichbleibender e.p. Symptomatik wieder zu einer Exacerbierung der Psychose, so daß offensichtlich auch in diesen Fällen antipsychotischer Erfolg und e.p. Wirksamkeit nicht aneinander gebunden waren. Der Schweregrad eines Parkinsonoids kann daher auch niemals als Gradmesser für den antipsychotischen Erfolg gelten.

- 3) Kam es zu zeitlicher Koinzidenz (28 %) zwischen e.p. Symptomatik und Veränderungen des psychotischen Zustandsbildes, so konnte die Psychose dabei eine Änderung sowohl im Sinne einer Besserung als auch einer Verschlechterung erfahren.

a) Eine Verschlechterung der Psychose konnte teils auf die direkte Wirkung der e.p.S. selbst (s. Kap. VIII, 1 u. 2) auf die Psychose bzw. auf die Reaktion der Patienten diesen gegenüber zurückgeführt werden, teils kam es auch während eines schwach ausgebildeten ertragbaren Parkinsonoids ohne erklärbare Ursache zur Verschlechterung der Psychose.

b) Eine Besserung der Psychose, die deutlich an den e.p. Effekt gekoppelt war, ließ sich nur bei 8 hochgradig erregten, motorisch unruhigen Patienten feststellen. Diese stellen auch die einzigen Fälle dar, wo die

motorische Dämpfung zu den Zielsymptomen der Psychose gehört. Da sich durch hohe Dosen mit ziemlicher Sicherheit (s.Kap.V,3) ein e.p. Effekt (Parkinsonoid) erreichen läßt, kann man dies hier therapeutisch ausnutzen. Entsprechend der höheren motorischen Ausgangslage (s.Kap.VII,6) braucht es dabei trotz der hohen Dosierung oft nicht zu einem sichtbaren Parkinsonoid zu kommen. Der erwünschte psychomotorische Effekt tritt dennoch ein. Diese Fälle stellen daher geradezu eine Indikation dar für die Gabe von Neuroleptika mit besonders starker stammhirnwirksamer Teilkomponente. Ein Scheinerfolg dagegen wird dann erzielt, wenn man eine nicht motorisch erregte Psychose mit immer höheren Dosen behandelt. Ist eine Psychose nämlich therapieresistent, so kann durch hohe Dosierung lediglich ein abulisch-akinetisches Syndrom bzw. schweres Parkinsonoid erreicht werden, wobei die Psychose jedoch nur eingemauert wird (s.Kap.VIII,2).

Aus dem bisher Gesagten (Pkt. I-III, 1-3) ergibt sich, daß die Neuroleptika zwar eine stammhirnwirksame Teilkomponente in ihrem Wirkungsspektrum besitzen, daß diese aber zur Erreichung des üblichen neuroleptischen Dämpfungsbildes nicht notwendig ist. Gewissermaßen als Beweis für die Richtigkeit dieser These möge nun Pkt. 4 dienen:

- 4) Das gleiche neuroleptische Dämpfungsbild mit Antriebsmilderung und emotioneller Beruhigung läßt sich auch erreichen, wenn die Patienten von vornherein prophylaktisch Antiparkinsonmittel erhalten.

Als Ergebnis läßt sich daher feststellen, daß der e.p.Effekt nicht relevant für den antipsychotischen Erfolg ist.

Das heißt aber, daß der neuroleptische Dämpfungseffekt nicht via e.p.System geht und auch nicht e.p. geleitet ist. Die e.p.Wirksamkeit der Neuroleptika ist daher neben der psychischen und vegetativen Wirkung nur als eine Manifestation einer umfassenden Stammhirnwirksamkeit aufzufassen. Von einer strengen Korrelation und Proportionalität dieser 3 faßbaren neuroleptischen Wirkungen kann nicht die Rede sein.

Für die psychiatrische Therapie bedeutet das, daß es ein neuroleptisches Dämpfungsbild auch ohne e.p. Wirkung geben kann, sei es, daß es aus individuell-konstitutionellen Gründen während des neuroleptischen Umstimmungsvorganges gar nicht zu einem Ansprechen des e.p. Systems kommt oder daß dieses von vorneherein durch prophylaktische Gaben von Antiparkinsonmitteln verhindert wird.

Diese Arbeit wurde von Herrn Professor Dr.A. DERWORT angeregt. Herr Dr.med. W. GREVE, Oberarzt der Neuropsychiatrischen Klinik der Universität Gießen, war dem Verfasser bei der Beschaffung der Literatur und durch zahlreiche Ratschläge behilflich. Den Vorgenannten, sowie den ärztlichen Leitern der Psychiatrischen Landeskrankenhäuser Gießen und Herborn, Herrn Landesmedizinaldirektor Dr.med. HERKERT und Herrn Landesmedizinaldirektor Dr.med. SCHIRG, die bei den notwendigen Untersuchungen großes Entgegenkommen zeigten, sei an dieser Stelle herzlich gedankt.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- 1 ANGST, J.: Begleiterscheinungen und Nebenwirkungen moderner Psychopharmaka
Praxis (Bern) 49, S.506 (1960)
- 2 ARNOLD, O.H.: Klinische Erfahrungen mit Truxal
Wien.Med.Wschr. 109, S.892 (1959)
- 3 -- „ H. Gastager u. G. Hofmann: Pharmakologische Behandlungen in der Psychiatrie in H.Hoff: Therapeutische Fortschritte in der Neurologie und Psychiatrie
Urban & Schwarzenberg, Wien 1960
- 4 AYD, F.J.: Treatment of Ambulatory and Hospitalized Psychiatric Patients with Trilafon
Dis.nerv.Syst. 18, 10, S.394-397 (1957)
- 5 -- A survey of Druginduced Extrapyramidal Reactions
J.Amer.Med.Ass. 175, S.1054 (1960)
- 6 -- Tranquillizers and Geriatric patients
J.Amer.Geriatric Soc. 8, S.909 (1960)
- 7 BAIRD, H.W., E.G. Szekely, H.T. Wycis u. E.A.Spiegel: Zit. bei Straube u. Melliva
Ann.N.Y. Acad.Sci. 67, S.873 (1957)
- 8 BAYREUTHER, H. Zit. bei Fünfgeld
Arch.Psych.Z. Neurol. 197, S.215-222(1958)
- 9 BEIN, H.J. u. J. Tripod: Wirkungsspektrum von Aturban
Schweiz.Med.Wschr. 88 Nr.46, S.1160-1164 (1958)
- 10 BENTE, D.: Wirkungsweise der neuroleptischen Behandlungsverfahren
E. Mercks Jahresber.70, 29 (1956)
- 11 -- , T. Itil: Das Verhalten des Hirnstrombildes bei hochdosierter Behandlung mit Reserpin und bei medikamentös erzeugten parkinsonähnlichen Zustandsbildern
Med.Klinik 50, S. 1296 (1955)
- 12 BERGER, F.M.: Zit. b. Hotovy
J. Pharmacol.Exper.Therap.112, S.413(1957)
- 13 BIESTER, W.: Medikamentöse Nachbehandlung von Psychosen
Therapiewoche 21, 13, S.1037-1041 (1963)
- 14 BIRKMAYER, W. u. E. Neumayer: Wärmeregulation postencephalitischen Parkinsonismus
Nervenarzt 34, S.373-374 (1963)
- 15 BLEICHER, S.H., A.J.Ishler, M.B.Paul, J.K.Kew, H.C.Rickard: Relationship of oral extrapyramidal symptoms and Ataractic drugs
Amer.J.Psychiatr. 118, S.1132(1962)

- 16 BONNET, H.: Neuroleptique trace EEG
Rev.lyon.Med. S.173 (1960)
- 17 BORDELEAU: Système extrapyramidale et neuroleptiques
Editions Psychiatriques
Montreal, Canada (1961)
- 18 BROUSOLLE, W., Y. Rosier: Signes Neurologiques induits par
Phenothiacine
Rev.lyon.Med. S. 138(1960)
- 19 CIESLACK, G.: Komplikationen der Reserpinbehandlung
Nervenarzt 31, S.102 (1960)
- 20 COIRAULT, R.: Fluphenazin zur Behandlung psychoneurotischer
Symptome
La Semaine des Hopitaux 38, S.484 (1962)
- 21 CORNU, F.: Psychopharmakotherapie in: Psychiatrie der
Gegenwart Bd.I, 2, Berlin 1963
- 22 COURVOISIER, S., R. Ducrot, L. Julou: Psychotropic Drugs
Elsevier Publishing Co. Amsterdam S.373(1957)
- 23 DALY, I.W., B. Witkop: Neuere Untersuchungen über zentral
wirkende endogene Amine
Angew. Chemie 75, S.552-572 (1963)
- 24 DELAY, J., Deniker, P. A. Green u. M. Mordet: Le syndrome
excitomoteur provoqué par les médicaments
neuroleptiques
Pre sse Med.65, S.1171 (1957)
- 25 --- u. P. Deniker: Méthodes chimiotherapiques en Psychia-
trie. Les nouveaux médicaments psychotropes
Masson et Cie, Paris 1961
- 26 --- , P. Deniker, R. Ropert, H. Beck, R.Barande u.
M. Eurieult: Syndromes neurologiques expéri-
mentaux et Therapeutique Psychiatrique
Presse Med.Paris 67, S. 123 (1959)
- 27 --- , P. Pichot, T. Lempérière et B. Elissalde:
Zit.b. Haberlandt
Presse Med. 68, S.1353 (1960)
- 28 --- , P. Deniker, P. Leyrie et J.L. Donnet:
Zit. b. Janssen
Ann.Méd.Psychol. 118, S.749 (1960)
- 29 DENHAM, J. u. D.J.E.L. Carrick: Importance of extrapyramidal
Symptoms
J.Ment.Sci. 107, S.326 (1961)
- 30 DENIKER, P.: Comprehens. Psychiatrie I, S.92 (1960)
Zit.b.Fünfgeld
- 31 DITFURTH, H. v.: Anwendungsmöglichkeiten des Megaphens in
der psychiatrischen Klinik und Forschung
Nervenarzt 29, S.54 (1959)

- 32 DITFURTH, H.v.: Schauanfälle bei der Zwangskrankheit
infolge Megapheneinwirkung
Nervenarzt 28, S. 177 (1957)
- 33 ECKMANN, F.: Über die Behandlung von schizophrenen
Defektzuständen
Sonderdruck aus: Therapie des Monats 12,
S.233 (1962)
- 34 EIFF, A.W. v.: Tranquilizer in der Sicht des Internisten.
Med.Klinik 55 Nr.30, S. 1315-1320(1960)
- 35 FLÜGEL, F.: Medikamentöse Therapie der endogenen
Psychosen
Nervenarzt 30, S.241-246 (1959)
- 36 ---- Das akinetisch-abulische Syndrom und seine
Bedeutung für die pharmakologisch-psychi-
atrische Forschung
DMW 81,51 S.2071-2074(1956)
- 37 ---- Schlaf und Wirkungsmechanismus der sog.
Neuroleptika
Ärztl.Wschr.12,6 S.132-135(1957)
- 38 ---- Neuropsychiatrische Erfahrungen über die
Wirkung des Rauwolfia-Alkaloids Reserpin
Med.Klin. 50, S.509 (1955)
- 39 ---- Über medikamentös erzeugte Parkinsonähnliche
Zustandsbilder
Med.Klin. 50, S.634 (1955)
- 40 FREYHAN, F.A.: Psychopathologische Basis bei der indivi-
duellen Therapie mit Neuroleptika
Encephale 4, S.913 (1956)
- 41 ---- Classifying Psychotropic Pharmaka
Comprehens.Psychiatrie 2, 1961
- 42 ---- Zur modernen psychiatrischen Behandlung
der Depressionen
Nervenarzt 31, S.112 (1960)
- 43 ---- Psychomotilität extrapyramidaler Syndrome
und Wirkungsweisen neuroleptischer Thera-
pien
Nervenarzt 28, S.504 (1957)
- 44 FRÜHMANN, E. u. H. Gross: Chlorperphenazin und seine An-
wendung in der klinischen Psychiatrie.
Wien.Klin.Wschr. 71,42 (1959)
- 45 FÜNGELD, E.W.: Kasuistischer Beitrag zur medikamentösen
Behandlung endogener Psychosen
Med.Welt Nr. 43(1960)
- 46 GLATTHAAR, G.W.: Behandlungsmöglichkeiten psychiatrischer
Erkrankungen mit Decentan
Münch. Med. Wschr. 101,Nr.46 (1959)

- 47 GRAHAM, H. u. R. Suchenwirth: Die Thrombosegefahr bei der Chlorpromazin- und Reserpinbehandlung endogener Psychosen
Nervenarzt 30, S. 224-225 (1959)
- 48 -- u. Peters: Durch Psychopharmaka induzierte und provozierte Psychosen, ihre Psychopathologie und ihre therapeutische Bedeutung
Nervenarzt 33, S.398 (1962)
- 49 GREVE, W.: Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie
Symposion 1964, Bad Kreuznach
G. Thieme Verlag Stuttgart
- 50 GROSS, H., E. Fröhmann u. E. Kaltenböck: Zit.bei Sattes
Münch. Med. Wschr. 102, S.600 (1960)
- 51 GRÜNTAL, E. u. M. Walther: Zit.bei Häfner
Psych. Neurol. (Basel) 140, S.249 (1960)
- 52 HAASE, H.J.: Möglichkeiten und Grenzen der Psychopharmakotherapie mit Tranquilizern und Neuroleptika
DMW 88, S.506 (1963)
- 53 -- Experimentelle Analyse der Motorik bei mit Reserpin behandelten Choreatikern
Nervenarzt 28, S. 56 (1957)
- 54 -- Das therapeutische Achsensyndrom, neuroleptische Medikation und seine Beziehung zur extrapyramidalen Symptomatik
Fortschr.Neurol.Psychiat. 29, S.245 (1961)
- 55 -- Über Vorkommen und Deutung des psychomotorischen Parkinsonsyndroms bei Megaphen- bzw. Largactil-Dauerbehandlungen
Nervenarzt 25, S. 486 (1954)
- 56 -- Psychiatrische Erfahrungen mit Megaphen und Serpasil unter dem Gesichtspunkt des psychomotorischen Parkinsonsyndroms
Nervenarzt 26, S. 507 (1955)
- 57 -- Wirkungsweise des erstrebten extrapyramidalen Parkinson-Syndroms
M. schr.Psychiatr.Neurol. 131, S.201 (1956)
- 58 HABERLANDT, W.F.: Zur Behandlung mit Haloperidol in der Kinderpsychiatrie
Med.Welt 4 (1963)
- 59 HACKSTEIN, F.G.: Die Behandlung endogener Psychosen mit Perphenazin
Nervenarzt 30, S.246-252 (1959)
- 60 HÄFNER, H. u. I. Kutscher: Komplikationen der klinischen Behandlung mit Psychopharmaka
Ärztl.Forschung 8/1 (1964)

- 61 HÄFNER, H. u. I. Brehm: Thrombosen und Embolien als Komplikationen der Behandlung mit Psychopharmaka
Fortschr.Med. 81, S. 491(1963)
- 62 HAGGERTY, R.J.: Fatal Megaphen Poisoning
N.England J.Med. 256, S.527 (1957)
- 63 HALL, R.A., R.B. Jackson u. J.M. Swain: Neurotoxic Reactions from Neuroleptica
J.Amer.Med.Ass. 161, S.214(1956)
- 64 HANDBUCH d.INN.MED., 3. Aufl.: Extrapiramidale Symptome
Bd. V, 1
- 65 HANSEN, H.P.: Decentan in der neurologischen Praxis
Die Medizinische 31/32 (1958)
- 66 HARDER, A. u. Th. Prelicz: Einige Überlegungen zur Behandlung des Parkinson-Syndroms. Erfahrungen mit dem neuen Mittel Parks 12
Schweiz.Med.Wschr.86, S.13 (1956)
- 67 HARTMANN, K.: Ambulante medikamentöse Dauertherapie bei Psychosen
Dtsch.med.J. 12, S.529 (1961)
- 68 HEINRICH, K. u. J. Richert: Chlorperphenazin in der psychiatrischen und neurologischen Therapie
Nervenarzt 31, S.128 (1960)
- 69 HEISING, G. u. H. Hubach: Zit.bei Straube u. Melliva
Nervenarzt 30, S.37 (1959)
- 70 HELMCHEN, H.: Delirante Abläufe unter psychiatrischer Pharmakotherapie
Arch.Psychiat. Nervenkr.202, S.395 (1961)
- 71 HIPPIUS, H. u. K. Hartmann: Extrapiramidale motorische Begleiteffekte der neurologischen Therapie und ihre Behandlung
Ärztl.Wschr.S.307 (1959)
- 72 -- H.: Therapeutisch unerwünschte Wirkungen der modernen Psychopharmaka
Internist I,(1960)
- 73 -- Klinische Indikationen der modernen psychiatrischen Pharmakotherapie
Dtsch.Med.J. 12, S.524 (1961)
- 74 -- Zit.bei Hoff
Therapie der Gegenwart 99, S.413 (1960)
- 75 -- u. K. Kanig: Fortschritte der Neuroleptika
Fortschr.Neurol.26, S.582-608(1958)
- 76 -- u. H. Jantz: Die heutige Behandlung der Depressionen
Nervenarzt 30, S.466 (1959)
- 77 HOFF, H. u. G. Hoffmann: "Über Psychopharmaka"
Almanach f.d.ärztl. Fortbildung S.253-266 (1963)

- 78 HOLLISTER, L.E.: Complications by tranquilizing Drugs
N.England J.Med. 257, S.170 (1957)
- 79 -- Current Concepts and Complications
N.England J.Med. 264, S.91 (1961)
- 80 -- , E.M. Caffey u. C.J. Klott: Abnormal symptoms,
laboratory tests
Clin.Pharmacol.Therap. 1, S.284 (1960)
- 81 HOTOVY, R.: Die Neuroplegika und ihre psychopharma-
kologische Prüfung
E.Mercks Jahresber.1956/57
- 82 IM OBERSTEG, I. und I. Bäumler: Suicid mit Psychopharmaka
Arch.Toxikol. 19, S.339 (1962)
- 83 IRWIN, S.: Fluphenazin-Wirkung auf die Bewegungs-
Aktivität und der Unterdrückung von Angst-
reflexen bei Ratten
Arch.intern.Pharmakodyn.therap. 132, S.279
(1961)
- 84 JANSSEN, P.A.J.: Vergleichende pharmakologische Daten über
6 neue basische 4'-Fluorobutyrophenon-
Derivate
Arzneimittel Forsch.11, S.819-824 und
S.932-938 (1961)
- 85 -- Analysis of the influence of Haloperidol
on learned avoidance-escape habits.
Arzneimittel Forsch.11, S.1037-1043 (1961)
- 86 JANZARIK, W.: Zit. bei Straube u, Melliva
Nervenarzt 25, S. 330 (1954)
- 87 KALINOWSKY/HOCH: Somatic Treatments in Psychiatry
-Grune & Stratton, N.Y.-London- 1961
- 88 KHAZAN, N., M.Ben-David u. F.G.Sulman: ADH-Like Effekt of
Tranquilizers in Amphibians
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 112,Nr.2, S.490(1963)
- 89 KOZINN, P.J. u. H. Wiener: Zit.bei Straube u. Melliva
J.Amer.med.Ass. 174, S.304 (1960)
- 90 KRÖGER, R.: Die Behandlung psychischer Erkrankungen
mit Vesitan
Die Med.Welt, Nr. 8(1963)
- 91 KULENKAMPFF, C. u. G. Tarnow: Ein eigentümliches Syndrom
im oralen Bereich bei Megaphenapplikation
Nervenarzt 27, S.178 (1956)
- 92 KUSCHINSKY, G. u. H. Lüllmann: Kurzes Lehrbuch der Pharma-
kologie
G.Thieme Verlag, Stuttgart 1964
- 93 LABHARDT, F.: Die Bedeutung der modernen medikamentösen
Therapie für die psychiatrische Klinik und
Praxis
Schweiz.Med.Wschr.104, S.2236(1962)

- 94 LAUTER, H.: Die psychiatrische Pharmakotherapie und ihre Stellung im Behandlungsplan endogener Psychosen
Münch.Med.Wschr.104, S.2236(1962)
- 95 LIEBALDT, G.: Zit. bei Straube u. Melliva
Nervenarzt 29, S.110(1958)
- 96 LIESER, H.: Moderne Pharmakotherapie in der Psychiatrie
Med. Klinik 57, S.90(1962)
- 97 -- Zit.b. Straube u. Melliva
Med.Wschr.14,1, S.18(1960)
- 98 MANN, D: Über klinische Erfahrungen bei der Behandlung von Vertigo-Nausea-Emesis
Therap.d.Gegenwart, 98,S.12(1958)
- 99 MAY, R.H.: Catatonic-like states following Phenothiazine-therapy
Amer.J.Psychiatr.115, S.1119(1959)
- 100 MERTENS, H.G. u. P.A. Fischer: Die Behandlung extrapyramidaler Hyperkinesen
Dtsch.Med.Wschr.83, S.51 (1958)
- 101 PAULSON, G.: Dystonie bei Phenothiazinen
Dis.nerv.Syst. 21, S.447(1960)
- 102 PÖLDINGER, W. u. P. Schmidlin: Index Psychopharmacorum
- 103 PSYCHIATRIA et NEUROLOGIA: Serotoninstoffwechsel (Mao-hemmer) Vol.140,Nr.1 (1960)
- 104 RÜTHER, W. u. W. Theis: Neue Wege in der medikamentösen Behandlung extrapyramidaler Störungen
Med.Klin. 53, S.35 (1958)
- 105 SATTES, H.: Therapeutische Möglichkeiten bei der Kombination eines zentralen Stimulans mit einem Neuroplegikum
Nervenarzt 33, S.2 (1962)
- 106 SCHAUMANN, W. u. H.G.Kurbjuweit: Beeinflussung verschiedener Wirkungen von Thiopropazat durch ein zentrales Stimulans.
Arzneimittel-Forsch.11, S.343 (1961)
- 107 SCHOPMANS, A. u. H. Tempel: Über Perphenazinbehandlung von Psychosen
Med.Klin.53, S.17(1958)
- 108 SELBACH, C.H.: Zit.bei Mertens u. Fischer
Nervenarzt 27, S.145 (1956)
- 109 SHANON, I.: Neuromuskuläre Symptome ähnlich einer Konversionshysterie bei Perphenazine
Dis.nerv.Syst.20, S.24 (1959)

- 110 STAEHELIN, J.E.: Zit.bei Straube u.Melliwa
Schweiz.Arch.Neurol.Psychiatr.73, S.288
(1954)
- 111 STECH, H.? Le syndrome excitomoteur chez Megaphen
et Reserpin
Encéphale 45, S.1083 (1956)
- 112STECK, H.: Zit.bei Straube u. Melliwa
Ann.méd.psychol. 112, S.737 (1954)
- 113 STOLL, W.A.: Conference on Reserpine in the Treatment
of Neuropsychiatric, Neurological, and
Related Clinical Problems
Schweiz.Med.Wschr.85, S.439(1955)
- 114 STRAUBE, W. u. H. Melliwa: Zur Dauerbehandlung extrapyra-
midaler Hyperkinesen mit Perphenazin
Nervenarzt 33, S.12 (1963)
- 115 WAGENSOMMER, J.: Therapeutisch unerwünschte Wirkungen der
Neuroleptika
Diss.aus der Med.Akad.Düsseldorf
- 116 WENDE, S. u. H.U. Ziolkó: Neurologische Nebenwirkungen bei
der Megaphentherapie.
Ärztli. Wschr.34, S.758 (1957)

L e b e n s l a u f

Am 5. April 1940 wurde ich als Sohn der Eheleute Friedrich Overbeck und Anneliese, geborene Grieb, in Herborn geboren.

Nach vier Volksschulklassen besuchte ich die dortige Mittelschule für zwei Jahre. Danach wechselte ich auf das Gymnasium Dillenburg über. Ab 1957 besuchte ich das in Herborn neu errichtete Gymnasium, wo ich Ostern 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Seither studierte ich in Gießen, Wien und Berlin. In Gießen bestand ich 1962 die ärztliche Vorprüfung und im WS 1965/66 die ärztliche Prüfung.

Zur Zeit befinde ich mich als Medizinalassistent am Stadtkrankenhaus in Wetzlar.

Am 1. April 1911 wurde das alte Gebäude der
Königlichen Bibliothek am Hauptplatz, welches 1874
in Brand verbrannte.
Auf dem Grundstück, welches damals der
Königlichen Bibliothek gehörte, wurde ein
neues Gebäude erbaut, welches 1911
den Namen "Königliche Bibliothek" erhielt.
Das neue Gebäude ist ein dreigeschossiges
Gebäude mit einem Turm, der die
Königliche Bibliothek enthält.
In diesem Gebäude befindet sich die
Königliche Bibliothek, die
am 1. April 1911 eröffnet wurde.
Das alte Gebäude ist heute ein
Museum, das die Geschichte der
Königlichen Bibliothek zeigt.

